

Aus der II. Medizinischen Klinik der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz

HL-A Antigene und Lebererkrankungen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

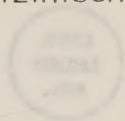
Klaus Erdmann
aus Zwickau/DDR

Mainz 1975

Aus der II. Medizinischen Klinik der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz

HL-A Antigene und Lebererkrankungen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen



vorgelegt von

Klaus Erdmann
aus Zwickau/DDR

Mainz 1975

Fachbereichsdekan: Professor Dr. E. STRAUB

Referent: Professor Dr. Dr. K. - H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE

Korreferent: Professor Dr. P. SCHÖLMERICH

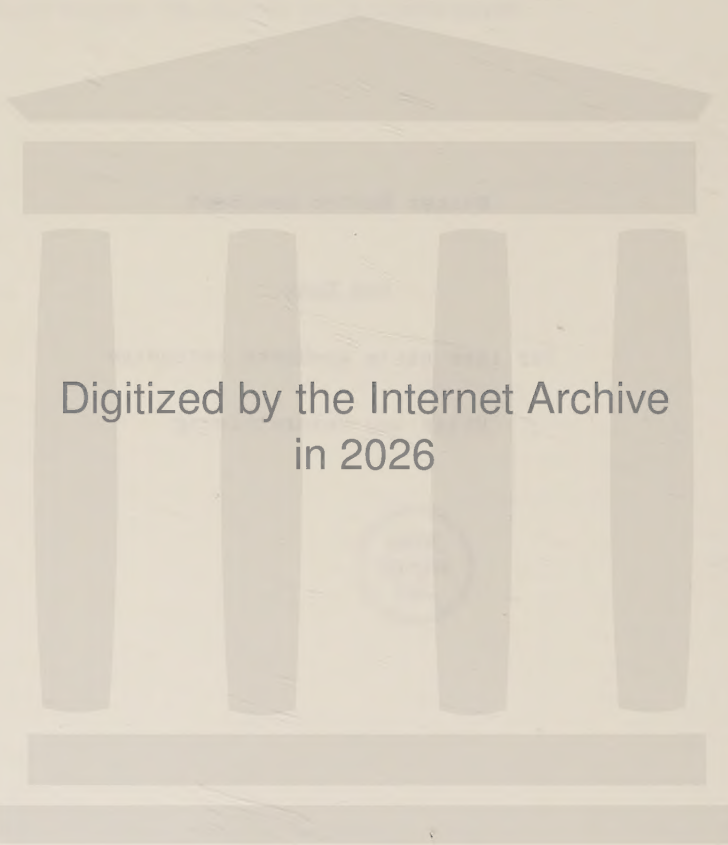


Meiner Mutter gewidmet

zum Dank

für ihre stets gewährte intensive

Hilfe und Unterstützung



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0020

Inhaltsverzeichnis

HL-A Antigene und Lebererkrankungen

	Seite
Zusammenfassung	1
I. Einleitung	
I.1. Untersuchungen bei Mäusen über Histokompatibilitätsantigene, "Immunantwort" Gene und Krankheitsmechanismen	2
I.2. HL-A Antigene und Erkrankungen beim Menschen	4
Tab.1: Erkrankungen, für die HL-A Antigenbestimmungen vorliegen	nach S. 7
I.3. Zusammenfassende Bemerkungen über HL-A Antigene und Erkrankungen	8
I.4. Fragestellung dieser Arbeit	10
II. Das HL-A System	
II.1. Entdeckung und Aufbau	11
II.2. Bedeutung des HL-A Systems für die Medizin	14
II.3. Bestimmung der HL-A Antigene	16
II.4. Bestimmte Antigene und verwendete Antiseren	17
Tab.2: Reaktionsmuster der Seren für HL-A 1 und HL-A 8	nach S.17
III. Methoden und Material	
III.1. Mikrolymphozytotoxizitätstest	18
III.1.1 Lymphozytengewinnung	18
III.1.2 Lymphozytotoxische Reaktion	19
III.1.3 Interpretation der Reaktion der Antiseren	20
III.2. Kritische Wertung der Methode	21
III.3. Statistisches Testverfahren	21
III.4. Verwendete Antiseren	22
III.5. Referenzgruppe	22
IV. Krankengut und Diagnostik	
IV.1. Krankengut	23
IV.2. Diagnostik	23
IV.3. Krankheitseinteilung	23

Tab.3; Einteilung der Patienten nach Diagnose und Australia-Antigen	nach S.24
V. Ergebnisse	25
Tab.4a: Typisierungsergebnisse in% bei verschiedenen Lebererkrankungen und Kontrollgruppe	nach S.25
Tab.4b: Typisierungsergebnisse bei verschiedenen Lebererkrankungen und Kontrollgruppe	nach S.25
Tab.5: Ergebnisse der Gesamtabweichungen des kumulativen χ^2 -Tests für alle getesteten HL-A Antigene	nach S.25
Tab.6 und Tab.7: Ergebnisse der Einzel- und Gesamtabweichungen im kumulativen χ^2 -Test für HL-A 1 und HL-A 8	nach S.25
VI. Diskussion	26
Danksagung	31
Literatur	32
Lebenslauf	58

Zusammenfassung

Bestimmt wurden die Frequenzen von 18 HL-A Antigenen bei 303 Patienten der II. Medizinischen Klinik Mainz mit verschiedenen Lebererkrankungen und 83 gesunden nicht verwandten Kontrollpersonen der gleichen geographischen Region. Die HL-A Typisierung erfolgte nach der von TERASAKI und McCLELLAND¹⁸⁵ angegebenen Methode.

Bei Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis waren HL-A 1 und HL-A 8 statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$) häufiger. Dieser Befund entspricht völlig dem von MACKAY und MORRIS¹²⁰. Die Vermehrung von HL-A 1 ist wahrscheinlich auf den bei Europäern³ häufigen Haplotyp HL-A 1,8 zurückzuführen. Auch MACKAY und MORRIS¹²⁰ vermuten, daß die Vermehrung von HL-A 1 durch genetische Kopplung zustandekommt. Veränderungen der HL-A Antigenfrequenzen bei den anderen untersuchten Lebererkrankungen lagen nicht auf dem statistischen Signifikanzniveau.

I. Einleitung

I.1. Untersuchungen bei Mäusen über Histokompatibilitätsantigene, "Immunantwort" Gene und Krankheitsmechanismen.

Die H-2 Antigene interessierten zunächst wegen möglicher fieberhafter, nicht hämolytischer Transfusionszwischenfälle, später wegen der Transplantatabstoßung und seit einigen Jahren wegen möglicher Zusammenhänge zwischen H-2 Antigenen und bestimmten Erkrankungen.

Ausgelöst wurden die letzteren Untersuchungen dadurch, daß JULY et al.¹¹⁷ (1964) bei Mäuseinzuchtstämmen zeigen konnten, daß ein enger genetischer Zusammenhang besteht zwischen einzelnen H-2 Antigenen und der Widerstandsfähigkeit gegenüber einer durch das Gross-Virus erzeugten Leukämie. H-2 ist der für Mäuse wichtigste Histokompatibilitätskomplex, analog dem HLA System beim Menschen. Miere mit H-2^{kk} entwickelten fast in 100% der Fälle nach Infektion mit dem Gross-Virus Leukämie, während Mäuse mit H-2^{bb} oder Heterozygote (H-2^{kb}) weitgehend resistent gegen dieses Virus waren. Ähnliche Verhältnisse wurden für das Friend-Virus und Leukämie gefunden¹¹⁶.

Es existieren verschiedene Theorien, wie die Histokompatibilitätsantigene eine Rolle bei viraler Onkogenese spielen können. SNELL¹⁷² (1968) diskutierte 3 Möglichkeiten:

1. Eine bestimmte Struktur auf der Zelloberflächenmembran, z.B. H-2 Antigen, könnte einen Rezeptor für ein bestimmtes Virus darstellen und damit eine entsprechende Infektion begünstigen.
2. Ein Virus könnte bestimmte Antigendeterminanten mit den Histokompatibilitätsantigenen des Wirts gemeinsam haben, so daß der Wirtsorganismus unfähig ist, immunologisch gegen das Virus zu reagieren - molekulare Mimikry.
3. Ein bestimmtes H-2 Antigen könnte für eine spezifische Immunantwort des Wirts verantwortlich sein.

In den beiden ersten Fällen erkrankten Homozygote und Heterozygote eines bestimmten H-2 Typs nach entsprechender Virusinfektion, da ja jeweils das H-2 Antigen den Rezeptor für das Anlegen des Virus oder die Ursache für die eingeschränkte Abwehrmöglichkeit des Organismus darstellt. Das trifft für das Friend-Virus zu¹¹⁶. Beim Gross-Virus erkrankten nur monozygote (H-2^{kk}) Tiere¹¹⁷. Hierfür könnte die dritte Möglichkeit als Erklärung herangezogen werden.

McDEVITT und CHINITZ¹²⁶ beschrieben 1969 ein eng an das H-2 System gekoppeltes System von Genen, die die Fähigkeit zu spezifischer Immunantwort verschiedener Mäuseinzuchtstämme gegenüber 3 synthetischen Antigenen kontrollieren. Später gelang die Bestimmung vieler jener Gene bei Untersuchungen einer größeren Anzahl von Antigenen bei Mäusen, Meerschweinchen⁴⁸ und Ratten. Bei Mäusen wurden diese Gene "immune-response" genes oder Ir-1 Gene genannt. Der Ir-1 Locus ist im Zentrum der H22 Region lokalisiert¹²⁵ und somit besteht eine enge Kopplung zwischen den Ir-1 Genen und den Genen, die die H-2 Antigene kontrollieren.

Heute wird vermutet, daß solche "Immunantwort" Gene für unzureichende oder falsche Immunantwort verantwortlich sind gegenüber Viren oder als Antigen wirksamen Substanzen und so ein wichtiges Glied in der Pathogenese vieler immunologischer, neoplastischer oder infektiöser Erkrankungen darstellen^{127,128}. Die Lokalisation der Ir-1 Gene bei Mäusen in der Mitte des H-2 Locus bedingt wegen der engen räumlichen Beziehung ein starkes Kopplungsungleichgewicht. Das bedeutet, daß gleichzeitig mit vermehrtem Auftreten bestimmter H-2 Antigene bei verschiedenen Erkrankungen die für eine spezifische Immunantwort verantwortlichen Gene gehäuft vorkommen.

Die Untersuchungen bei Mäusen gestalten sich im Vergleich zu denen beim Menschen relativ einfach, da bei diesen Tieren Inzuchtstämme zur Verfügung stehen und auch eine große Anzahl von Versuchstieren in kurzer Zeit verfügbar sind. Deshalb sind die Untersuchungen bei Mäusen schon wesentlich weiter fortgeschritten als vergleichbare beim Menschen. Um besseres Verständnis der Beziehungen zwischen Krankheiten und dem HL-A System des Menschen zu erlangen, müssen wir uns also tierexperimenteller Untersuchungen im gedanklichen Analogieschluß bedienen. Die Art der Codierung für H-2 Antigene und HL-A Antigene sowie MLC Determinanten bei Menschen und Mäusen stimmt auch relativ gut überein. Ob der Schluß auf analoge Verhältnisse für die "Immunantwort" Gene bei Menschen wie bei Mäusen erlaubt ist, werden weitere Forschungen zeigen müssen.

I.2. HL-A Antigene und Erkrankungen beim Menschen.

Das erste Untersuchungsergebnis über dieses Gebiet veröffentlichte AMIEL⁵ (1967) für M.Hodgkin. Bis heute folgten eine große Zahl weiterer Veröffentlichungen über M.Hodgkin und andere Neoplasmen wie Chorionkarzinom, verschiedene Leukämieformen, maligne Lymphome, Mammakarzinom, malignes Melanom, M.Kahler, Nasenrachenkarzinom, Retinoblastom u.a., McDEVITT und BODMER¹²⁸.

Im Rahmen dieser Frage interessieren auch Erkrankungen, bei denen Autoimmunmechanismen für wahrscheinlich oder doch zumindest für möglich gehalten werden. Bisher liegen Untersuchungen vor für Lupus erythematoses, chronisch aggressive Hepatitis, chronische Polyarthritits, rheumatisches Fieber, chronische Glomerulonephritis, idiopathischen M.Addison, M.Basedow, Myasthenia gravis, Colitis ulcerosa, multiple Sklerose, insulinabhängigen Diabetes mellitus. Zu dem rheumatischen Formenkreis gehören noch M.Bechterew, M.Reiter, vordere Uveitis, Arthropathien bei Colitis ulcerosa sowie M.Crohn und Psoriasis, reaktive

Arthritis nach Gonokokken-, Salmonellen-, Yersinia enterocolica- und Yersinia pseudotuberculosis-Infektion. Endogenes Ekzem, Asthma bronchiale im Kindesalter und Heuschnupfen gehören zu den allergischen Krankheitsbildern.

An Infektionskrankheiten wurden untersucht: Hämophilus influenzae-Infektion, Lepra, paralytische Verlaufsform der Poliomyelitis und M.Pfeiffer. Weitere Untersuchungen liegen vor für fehlende Antikörperproduktion bei M.Hodgkin und anderen malignen Lymphomen, verschieden hohen Antikörpertiter gegen Gluten bei mehreren Krankheitsbildern, Dermatitis herpetiformis, Altersdiabetes, Gicht, einfaches Glaukom, sekundäres Glaukom, unerklärte Infertilität, M.Bowen, M.Crohn, Psoriasis, Spruesyndrom bei Erwachsenen und Kindern sowie unspezifische Urethritis.

Für M.Hodgkin liegen die umfangreichsten Ergebnisse vor. Zunächst fand AMIEL⁵ (1967) in Frankreich bei 40 Patienten Erhöhung der Frequenz des 4c Komplexes, dieses Ergebnis bestätigte er später auch nach Typisierung von insgesamt 78 Patienten⁶. Der 4c Komplex besteht aus HL-A 5, W5 und W18, wie wir jetzt wissen⁴. Bis heute liegen Ergebnisse für über 1500 Patienten mit M.Hodgkin vor.

Ein Teil anderer Untersucher berichtete ebenfalls über vermehrtes Auftreten des 4c Komplexes oder einzelner darin enthaltener Antigene unter Patienten mit M.Hodgkin: BERTRAMS et al. - zunächst¹⁸ Erhöhung von W5 und Verminderung von HL-A 5, bei erweitertem Patientengut^{20,21} später Vermehrung von W18 und auch HL-A 10; ENGELFRIED et al.⁴⁹ - Vermehrung von HL-A 5, Verminderung von HL-A 7; FALK und OSOBA⁵¹ - HL-A 5 und HL-A 1 vermehrt sowie erhöhte Frequenz von HL-A 8 bei den Patienten, die schon länger als 5 Jahre an der Krankheit litten; FORBES und MORRIS^{59,61,136} - Anstieg von 4c bzw. W5 und auch von HL-A 11; van ROOD und van LEEUWEN¹⁵⁷ sowie van der DOES et al.⁴⁵ - R (=HL-A 5 und W5) bzw. W5 vermehrt; ZERVAS et al.²⁰⁸ - HL-A 5 vermehrt. Die erste Untersuchung von KISSMEYER-NIELSEN et al.¹⁰⁰ ergab einen deutlichen Anstieg

von CM^x (W18) bei Erweiterung des Patientenkollektivs¹⁰¹ konnte dieses Ergebnis nicht bestätigt werden, nur HL-A 1 und HL-A 8 blieben erhöht.

HARRIS et al.⁸¹ fanden HL-A 10 erhöht; LAWLER und KLOUDA¹¹³ sowie JEANNET und MAGNIN⁸⁹ - W15 leicht erhöht; COUKELL et al.³⁸ - HL-A 3 vermindert. Die Untersuchungen von THORSEY et al. ergaben zunächst¹⁸⁹ Verminderung von HL-A 11, für ein weiteres Patientenkollektiv¹⁹² Verminderung von HL-A 12. Nach Zusammenfassen beider Gruppen blieb keine Abweichung statistisch signifikant.

Keine statistisch signifikanten Abweichungen fanden: FERTENSTEIN et al.⁵⁶, HORS et al.⁸⁶, SINGAL et al.¹⁶⁹, SYBESIA et al.¹⁸², TAKASUGI et al.¹⁸³, TITTOR et al.¹⁹⁴. MORRIS et al.¹³⁷ faßten 523 Patienten aus verschiedenen Untersuchungen zusammen - für das Gesamtkollektiv blieb noch am ehesten HL-A 10 erhöht bei Patienten, die älter als 45 Jahre waren. HORS et al.⁸⁶ berichteten über gehäuftes Vorkommen der Blutgruppe A unter Patienten mit M.Hodgkin.

HL-A Typisierungen bei Leukämiepatienten lieferten verwirrende Ergebnisse. Das betont auch FEINGOLD⁵⁴ in seiner Zusammenfassung einer größeren Zahl von Arbeiten über Leukämiepatienten.

Zunächst die Resultate für akute Lymphoblastenleukämie (ALL) bei Kindern: WALFORD et al.^{197,198} - HL-A 12 und HL-A 2,12 vermehrt, HL-A 1 vermindert; THORSEY et al.^{187,189} - leichter Anstieg der Haplotypen HL-A 2,12 und HL-A 1,8; ROENTINE et al.^{152,153} - HL-A 2 vermehrt; LAWLER und KLOUDA^{103,110,112} - für eine Patientengruppe¹¹⁰ HL-A 27 vermehrt, aber insgesamt keine statistisch auffälligen Abweichungen. Keine signifikanten Veränderungen fanden auch BATCHELOR et al.¹⁴, HARRIS und VIZA⁸⁰, KOURILSKY et al.¹⁰⁴ und JEANNET und MAGNIN⁸⁹.

Akute Myeloblastenleukämie (AML): JEANNET und MAGNIN⁸⁹ - HL-A 2 vermehrt; KOURILSKY et al.¹⁰⁴ und THORSEY et al.¹⁸⁷

keine signifikanten Abweichungen. Chronisch lymphatische Leukämie (CLL): WALFORD et al.¹⁹⁸ - HL-A 27 erhöht; JEANNET und MAGNIN⁸⁹ - HL-A 9 und W15 leicht erhöht; DEGOS et al.⁴³ statistisch unauffällig. Typisierung einer Familie, in der CLL gehäuft vorkam, lieferte Hinweise auf Zusammenhang zwischen einem bestimmten Haplotyp und dem Auftreten von CLL. Chronisch myeloische Leukämie (CML): JEANNET und MAGNIN⁸⁹ - HL-A 1 vermehrt; DEGOS et al.⁴³ - HL-A 12 vermindert. PEGRUM et al.¹⁴⁷ untersuchten Patienten mit ALL, CLL und CML und fanden für das gemischte Kollektiv vermehrt HL-A 3.

Für Chorionkarzinom wurde nur einmal Verminderung von HL-A 1 gefunden⁸⁸. Die weiteren Untersuchungen konzentrierten sich mehr auf die Frage, ob zwischen dem Grad der Übereinstimmung der HL-A Antigene bei Mann und Frau sowie Häufigkeit oder Invasivität des Chorionkarzinoms ein Zusammenhang besteht, ob also die HL-A Verwandtschaft zwischen Fet und Mutter bei der Erkrankung eine Rolle spielt. Insgesamt sprechen die erhaltenen Ergebnisse dagegen 7,12,88,91,102,109,111,115,132,133,150,156,158. BAGSHAWE et al.¹¹ fanden einen engen Zusammenhang zwischen dem ABO-Blutgruppensystem und dem Chorionkarzinom. Frauen der Blutgruppe A, verheiratet mit Männern der Gruppe O, tragen das höchste Risiko.

Im Rahmen einer großen Studie typisierten TAKASUGI et al.¹⁸³ 1996 Patienten mit malignen Neoplasmen von Blase, Brust, Colon, Endometrium, Lunge, Magen, Ovar, Prostata, Rektum, Zervix etc. Nach Multiplikation mit dem entsprechenden Korrekturfaktor blieb keine Abweichung signifikant. De THE¹⁸ berichtet von einer Studie über Nasenrachenkarzinom, bei der Beziehungen zu HL-A Antigenen gefunden worden seien. SCOTT et al.¹⁶⁵ bestimmten Antikörpertiter gegen Gluten bei 124 Patienten mit Lebererkrankungen, Spruesyndrom und anderen Krankheiten. Die Antikörpertiter gegen Gluten waren für die HL-A 8 positiven Patienten statistisch signifikant höher als für HL-A 8 negative.

Weitere Ergebnisse über HL-A Antigene und Krankheiten s.Tab.1.

Diagnose	HL-A Veränderungen	Pat.- zahl	Literaturverzeichnis- nummer
AK-bildung, fehlende	12 +	38	181
Arthritis, reaktive nach			
Gonokokken-infektion	27(+++)	14	1, 138
Salmonellen-infektion	27 +	5	69
Yersinia-infektion	27 ++!	22	1
Arthropathien bei			
Colitis ulcerosa	27 +++++	24	8, 30, 62
M. Crohn	ø	21	139
Psoriasis	27(++) (Sakroillitis)	180	8, 30, 167
Asthma bronch. (Kinder)	(1 + 27-AJ + 1, 8 + 2, 110 +)	35	189
Chorionkarzinom	(1 -)		1) Arbeiten, s. Text
Colitis ulcerosa	(11 +)	99	10, 67, 74
Dermatitis herpetiformis	8 +++++ 1 +++	89	73, 96, 202
Diabetes, juveniler	8(++)* W15(+++)*	232	40, 57, 141, 170, 179
Altersdiabetes	(W15 +)	132	40, 141, 170
Ekzem, endogenes	3 + 9 +	45	105
Gicht	ø	66	163

Tab. 1 : Erkrankungen, für die HL-A Antigenbestimmungen vorliegen

Diagnose	HL-A Veränderungen	Pat.- zahl	Literaturverzeichnis- nummer
Glaukom	(12 - 14 + 8 -)	58	83
Glomerulonephritis, chron.	2 +++ (9, 12 +)	707	131, 144
Hämophilus influenzae-inf.	(2, 3, 11, 28, 8, W5 +-)	26	201
Hepatitis, chron. aggr.	8(+++) * 1(+++) *	110	64, 120, 165 (24)
Heuschnupfen	(Ra5 pos: 7"Greg" + 1, 8 +)		114, 121
Infertilität, unerklärte	seltene Haplotypen +		118
Lepra	(W21 ++ 14 ++, lepromatös)	69	106, 193
Leukämie, ALL	2(+++) 12(+++) 2, 12(+++) (1-, 27+, 3+)	458	17 Arbeiten, s. Text
AML, CLL, CML	(2 +) AML (27 ++) CLL (1++, 12-) CML	202	
Lupus erythematodes	W15 +++ (8 + LND-X +)	55	76, 200
Lymphome, maligne	(12 ++, foll. Lymphom W18 +)	185	60, 89, 136, 182
Mammakarzinom	(1 + 7 + 3, 7 +)	581	37, 122, 145, 183
Melanom, malignes	(W18 +)	104	36, 183
Morbus Addison, idiopath.	8 ++	15	149
M. Basedow	8 ++	48	77
M. Bechterew	27 ++++! (7 -)	199	8, 26, 33, 139, 163
M. Boeck	7(+++)	182	82, 107, 134
M. Crohn	(3 + 9 -)	214	10, 67, 74, 159, 190

Diagnose	HL-A Veränderungen	Pat.- zahl	Literaturverzeichnis- nummer
Morbus Hodgkin	4c(++++): R +, w5 ++, 5 +, w18 ++ 1o(++++)(11 +, 3 -, 1 +, 8 +, w15 +) (w18 ++ 4c +) w5 ++ 27 +++!	1506	28 Arbeiten, s.Text
M. Kahler		72	21, 171
M. Pfeiffer		40	135
M. Reiter		154	1, 8, 28, 70, 138, 205, 207
Multiple Sklerose	3(++++)*7(++++)*w1o(---)(w18+, 12-, w5++)	678	19, 22, 65, 92, 95, 140
Myasthenia gravis	8 +++ 1(++++)* ♀ 8 ++ (o 3 ++)	124	15, 71, 161
Polionyelitis, paralyt.	3 ++ 7 ++	111	148
Psoriasis	13(++++)*17(++++):12(---)9(---)(w16+)	444	8, 160, 164, 167, 203
Retinoblastom	w5 ++ 12 --	120	23
Rheumatisches Fieber	3 -	76	52
Rheumatoide Arthritis	w1o(++) (13 +, 27 +)	333	87, 107, 142, 163, 166
" , juv.	27 ++ (polyarthritische Form)	34	32
Spruesyndrom, Kinder	8 ++ 1 + (entsprechend 66.)	30	129 (66)
" , Erwachsene	8 +++! 1 +++	141	50, 177, 178
Urethritis, unspez.	Ø	33	28
Uveitis, vordere ak. rez.	27 +++!	117	27, 29, 47
" , chron.	(1 -)	13	47

Aufschlüsselung zu Tabelle 1:

eine Arbeit

- + erhöht, im Vergleich zur Normalfrequenz
- ++ stark erhöht
- erniedrigt
- (HL-A) auffällig, aber nicht signifikant abweichend
- ! sehr stark verändert

mehrere Arbeiten

- +++ übereinstimmend erhöht
- ++++ übereinstimmend stark erhöht
- HL-A () *nahezu übereinstimmend abweichend
- HL-A () nur von einem Teil der Autoren angegeben
- (HL-A) nur von einem Autor angegeben

I.3. Zusammenfassende Bemerkungen über HL-A Antigene und Erkrankungen

Für einen Teil der Erkrankungen bestanden sehr deutliche Veränderungen im HL-A Antigenmuster der Patienten, wie z.B. bei M.Bechterew, M.Reiter, reaktiver Arthritis nach Yersinia-Infektion, akuter rezidivierender vorderer Uveitis, chronisch aggressiver Hepatitis und Spruesyndrom. Andere Krankheiten wiederum blieben völlig unauffällig, wie Gicht, unspezifische Urethritis und Chorionkarzinom. Die Untersuchungen bei Leukämie, M.Hodgkin u.a. lieferten z.T. einander widersprechende oder völlig verwirrende Ergebnisse.

Folgende HL-A Antigene fielen auf:

HL-A 1, 2, 3, 9, 5, 7, 8, 12, 13, 17, 27, W5, W15, W18. Auch für HL-A 10, 11, 14, W16, W21 und einige Haplotypen traten Abweichungen auf. Besonders häufig und ausgeprägt waren Abweichungen der Frequenzen der Antigene der 2.Serie.

Das auffälligste Resultat zeigten Untersuchungen bei M.Bechterew und auch bei M.Reiter, reaktiver Arthritis nach Yersinia-Infektion, Arthropathien bei Colitis ulcerosa und akuter rezidivierender vorderer Uveitis. Diese Patienten waren fast alle HL-A 27 positiv, der Normalwert für die HL-A 27 Antigenfrequenz beträgt etwa 5%. Das bedeutet, daß das relative Risiko einer HL-A 27 positiven Person, an M. Bechterew zu erkranken, um über das Hundertfache höher ist als das einer HL-A 27 negativen Person.

Verschiedene Antigene zeigten mehrmals erhöhte Frequenzen, wie z.B. HL-A 8 oder HL-A 1,8 bei CAH, Asthma bronchiale im Kindesalter, Dermatitis herpetiformis, juvenilem Diabetes mellitus, idiopathischem M.Addison, M.Basedow, Myasthenia gravis, Spruesyndrom bei Kindern und Erwachsenen sowie hohen Antikörpertitern gegen Gluten bei verschiedenen Erkrankungen. Das legt die Vermutung nahe, daß HL-A 8 doch eine Bedeutung in der Pathogenese von Erkrankungen mit möglicher autoimmunologischer Ätiologie zukommt - oder daß

HL-A 8 an ein dafür verantwortliches "Immunantwort" Gen eng gekoppelt ist. Allerdings gibt es außer für HL-A 27 bei M. Bechterew keine Krankheit, bei der praktisch alle Mitglieder eines größeren Patientenkollektivs ein bestimmtes HL-A Antigen gemeinsam besitzen. Der umgekehrte Fall, daß einzelne HL-A Antigene bei größeren Patientenkollektiven nur selten vorkommen oder ganz fehlen trat kaum auf.

JERSILD et al.⁹⁴ bestimmten außer den HL-A Antigenen bei 28 Patienten mit multipler Sklerose Gene aus der HLC-Gruppe. Diese Bestimmungen erfolgen mit der gemischten Lymphozytenkultur (HLC = mixed lymphocyte culture). Dabei werden Lymphozyten von 2 Personen gemeinsam in vitro kultiviert. Unterschiedliche Isoantigene stimulieren die Lymphozyten dazu, sich in blastenähnliche Zellen zu transformieren. Die Reaktionsstärke hängt auch von der Verschiedenheit der Produkte des HLC - Locus ab¹⁶². Der HLC-Locus liegt in der Nähe des 2. Locus der HL-A Antigene. JERSILD fand, daß bei multipler Sklerose mit der Lymphozytendeterminante LD-7a ein engerer Zusammenhang besteht als mit den HL-A Antigenen. In einer anderen Untersuchung zeigten JERSILD et al.⁹³ bei Patienten mit multipler Sklerose, die für die auffällig vermehrten HL-A Antigene HL-A 3, 7, W18 positiv waren, erhöhte Antikörpertiter gegen Masernvirus, was wieder für an die entsprechenden HL-A Antigenloci gekoppelte Gene spricht, die die Immunantwort determinieren.

Die oft nicht sehr engen Beziehungen zwischen HL-A Antigenen und Erkrankungen lassen sich durch multifaktorielle Genese der betrachteten Krankheiten erklären - ebenso durch die Annahme der Existenz der in letzter Zeit auch beim Menschen diskutierten "Immunantwort" Gene, die möglicherweise eng an den 2. Locus gekoppelt sind, wie das ähnlich bei Mäusen der Fall ist. Wenn diese "Immunantwort" Gene den letztlich für diesen genetischen Zusammenhang entscheidenden Faktor darstellen, ist die Stärke der Kopplung an die HL-A Antigene mitbestimmend für das Ausmaß des Zusammenhanges zwischen HL-A Antigenen und den untersuchten Krankheitsbildern.

I.4. Fragestellung dieser Arbeit

Nach den derzeitigen Kenntnissen ordnen wir die chronisch aggressive Hepatitis unter die Autoimmunerkrankungen ein. Da das Vorhandensein von "Immunantwort" Genen bei Menschen heute als sehr wahrscheinlich angenommen werden muß, wenn auch bis jetzt noch für Menschen eindeutige Beweise ausstehen - wie sie für Mäuse geführt werden konnten, wo solche "Immunantwort" Gene eng an den H-2 Locus gekoppelt, vorkommen - und in den letzten Jahren eine Vielzahl an Untersuchungen für Krankheiten, die dem autoimmunologischen Formenkreis angehören, auffällige Abweichungen einzelner HL-A Antigenfrequenzen gegenüber den Normalwerten zeigten, wurde die HL-A Konstellation einer größeren Anzahl von Leberpatienten überprüft. Es erschien sinnvoll, nicht nur Kranke mit CAH auszuwählen, um gleichzeitig zu klären, ob durch HL-A Typisierung aufdeckbare genetisch fixierte Verwandtschaften zwischen CAH und anderen Lebererkrankungen, wie z.B. CPH und verschiedenen Leberzirrhoseformen bestehen.

Mit den heute verfügbaren Mitteln ist es sehr gut möglich, die HL-A Antigene der 1. und 2.Serie nahezu vollständig zu bestimmen. Von der Annahme ausgehend, daß die Gene, die die Immunantwort determinieren, eng an die Antigene des 2.Locus gekoppelt sind, ließen sich somit Rückschlüsse auf spezifische eng an bestimmte HL-A Antigene gekoppelte "Immunantwort" Gene ziehen. Der direkte Nachweis dieser "Immunantwort" Gene ist heute noch nicht zu führen.

Die Untersuchung soll Antwort auf die Frage geben, ob und welche genetischen Faktoren bei der Ausbildung einer CAH eine Rolle spielen und somit Personen mit oder ohne bestimmten HL-A Antigenen z.B. bei Erkrankungen an Hepatitis ein größeres relatives Risiko tragen, eine CAH zu entwickeln. Das sollte Auswirkungen haben auf Prophylaxe und Therapie bei dem gefährdeten Personenkreis. Enger Zusammenhang zwischen einem HL-A Antigen und CAH könnte für diagnostische Zwecke verwendet werden.

II. Das HL-A System

II.1. Entdeckung und Aufbau

Beim Menschen wurden bisher zwei sichere Gruppen von Histokompatibilitätsantigenen gefunden:

1. das ABO-Blutgruppensystem
2. das HL-A System (HL-A = human leucocyte antigens)

DAUSSET⁴¹ entdeckte 1958 als erstes HL-A Antigen das Antigen MAC (später:HL-A 2). Schon 1946 hatte MEDAWAR¹³⁰ bei Mäusen durch intradermale Injektion von Leukozyten aus dem Blut eines Hautspenders eine spezifische Vorimmunisierung erzielt. Die so vorbehandelten Mäuse reagierten mit beschleunigter Abstoßung des Hauttransplantates, wie sie ohne Vorimmunisierung bei Zweittransplantation von demselben Spender auftritt. Daraus schloß er, daß auf den Leukozyten der Mäuse Gewebetransplantationsantigene sitzen müssen. Analoge Verhältnisse fanden sich später beim Menschen (FRIEDMAN et al.⁶⁸, 1961).

Intensive Suche nach weiteren HL-A Antigenen¹⁵⁵ enthüllte ein kompliziertes System von Antigenen, das sich heute in 3 Serien oder Loci einteilen läßt: Die 1.Serie oder LA-Serie, die 2.Serie oder 4-Serie, die 3.Serie oder das AJ-System. Die Antigene jeder Serie sind Allele. Bisher wurden folgende Spezifitäten identifiziert:

- 1.Serie: HL-A 1, 2, 3, 9.1 (=W23), 9.2 (=W24),
10.1 (=W25), 10.2 (=W26), 11, 28, W19,
(=W29, W30, W31, W32, W19.6)
- 2.Serie: HL-A 5, 5^x(=HR), 7, 8, 12.a, 12.b, 13,
14, 17, 27, W5, W10, W15.a, W15.b, W16.a,
W16.b, W18, W21.a, W21.b, W22, TY, 7b^e
- 3.Serie: T 1 (=W20 =AJ), T2 (= 170), T3 (=UPS),
T4, T5, T6

In der 1.Serie sind z.Zt. 14, in der 2.Serie mehr als 22 und in der 3.Serie mehr als 6 verschiedene Antigene bekannt.

und es ist als sicher anzunehmen, daß in Zukunft weitere HL-A Antigene entdeckt oder schon entdeckte weiter aufgeteilt werden. Die Existenz der 3.Serie gilt, obwohl schon längere Zeit vermutet¹⁹⁶ (WALFORD et.al. 1969), erst seit kurzer Zeit als gesichert. Untersuchungen von THORSBY et al.¹⁹¹ (1971) zeigten enge Kopplung zwischen Antigenen der 2.Serie und solchen der vermuteten 3.Serie. Diese lassen sich mit geeigneten F(ab')₂-Stücken spezifisch ohne Beeinflussung der Antigene der 2.Serie blockieren. Das spricht für räumlich voneinander getrennte Strukturen¹⁷³.

Die genetische Codierung für die 1. und 2.Serie liegt auf zwei eing gekoppelten Loci eines autosomalen Chromosomenpaares, des Chromosoms Nr.6. Kopplungsanalysen zeigten, daß die Gene des HL-A Systems und die der PGM3 (Phosphoglukomutase 3) auf einem Chromosom liegen¹⁰⁸. Über Züchtung von Zellhybriden ließ sich der Locus der PGM3 auf dem Chromosom Nr.6 nachweisen¹⁴⁶.

Jeder Mensch besitzt jeweils 2 Antigene der 1., der 2. und der 3.Serie oder auch 2 Haplotypen. Einige Rekombinationen zwischen Antigenen der 1. und der 2.Serie oder "crossing-over" Phänomene wurden von verschiedenen Autoren beschrieben^{25,72,98,99}. Das "crossing-over" beweist das Vorhandensein getrennter Loci. Somit existieren zwei bzw. drei Serien von Antigenen, die sich untereinander wie Allele verhalten, d.h. zwei Antigene derselben Serie finden sich nie auf einem Haplotyp zusammen.

Das Hauptproblem bei der Arbeit mit den HL-A Antigenen liegt in der Vielfalt der Antigene und damit der Anzahl der entsprechend möglichen Antigenkombinationen. Für die 14 Antigene der 1.Serie und die 22 Antigene der 2.Serie errechnen sich, da jeder Mensch über zwei Haplotypen verfügt, etwa 40.000 verschiedene Kombinationen. Bei Einbeziehung der 3.Serie vervielfacht sich diese Zahl noch.

Kopplungsungleichgewicht: Im Zusammenhang mit Rekombina-

tionen interessiert noch das Kopplungsungleichgewicht (linkage disequilibrium). Bei crossing-over Gleichgewicht zwischen zwei gekoppelten Merkmalen ist die erwartete Haplotypfrequenz gleich dem Produkt der Frequenzen der beiden einzelnen Antigene. Manche Haplotypen kommen nun wesentlich häufiger - oder auch seltener - vor, als dies nach der Frequenz der einzelnen Antigene zu erwarten wäre. Bei Europäern ist der Unterschied zwischen erwarteter Frequenz und tatsächlich gefundener besonders groß für den Haplotyp HL-A 1,8, auch HL-A 2,12 und HL-A 3,7 kommen sehr häufig vor³. Bei der relativen Seltenheit der Rekombinationen ist zu erwarten, daß sich einmal vorhandene Haplotypmuster in den einzelnen Populationen nur langsam verändern. Deshalb oder wegen irgendwelcher Selektionsvorteile für Träger bestimmter Haplotypen könnten die Frequenzen einiger Haplotypen höher als erwartet liegen.

Lokalisation der HL-A Antigene: Die HL-A Antigene sind, gleichmäßig verteilt⁴², nachgewiesen an der Oberflächenmembran von Gewebszellen sowie von Granulozyten, Lymphozyten, Thrombozyten³⁵ (COOK 1974) und Retikulozyten⁷⁰, nicht aber auf Erythrozyten³⁵. DOUGHTY et al.⁴⁶ hingegen fanden einige HL-A Antigene auf Erythrocyten. KALIM et al.⁷⁸ wies HL-A Antigene auch am Kopf von Spermien nach.

Chemische Struktur: Frühere Untersuchungen¹⁵¹ ergaben zunächst keine befriedigende Aufklärung über den chemischen Aufbau der HL-A Antigene. Heute nimmt man an, daß die HL-A Antigene aus zwei Polypeptidketten bestehen. Eine hat ein Molekulargewicht von etwa 12.000 und scheint für alle HL-A Antigene gleich zu sein. Die andere besitzt ein Molekulargewicht von 31.000 und stellt die für jedes einzelne HL-A Antigen spezifische Gruppe dar³⁹ (GRESSWELL et al. 1973) und¹⁸⁴ (TANIGAKI et al. 1973). Schon 1969 hatten UTPATA und TERASAKI⁸⁴ eine für alle HL-A Antigene gemeinsame Gruppe vermutet. Nach neuesten Untersuchungen¹⁷⁴ (SOLHEIM und THORSBY 1974),¹¹⁹ (LIEFELAND et al. 1974) scheinen P-2-Mikroglobulin und die kleinere Kette identisch zu sein.

II.2. Bedeutung des HL-A Systems für die Medizin

Die HL-A Antigene interessierten zunächst im Hinblick auf febrile Transfusionsreaktionen, später wegen der Transplantatabstoßung und jetzt in starkem Maße wegen ihrer Beziehungen zu Krebs, Viruserkrankungen und Autoimmunerkrankungen, möglicherweise über Kopplung mit spezifischen Ir (immune-response) Genen¹²⁸.

Zur Vermeidung febriler Transfusionszwischenfälle sollten Patienten, die Antikörper gegen HL-A Antigene besitzen, nur leukozytenarmes Blut erhalten¹²³. Vorherige HL-A Typisierung ist für Thrombozytentransfusion wichtig, da Antikörper im Blut des Empfängers gegen HL-A Antigene des Spenders die Überlebenszeit der Thrombozyten stark verkürzen²⁰⁶.

Bei Organtransplantationen von Haut^{9,34}, Nieren^{63,85,97,143,154}, Herz, Leber, Knochenmark^{53,176}, etc., spielt der Grad der Übereinstimmung des HL-A Antigenmusters zwischen Spender und Empfänger eine entscheidende Rolle. Bei Nierentransplantationen zwischen Geschwistern hängt der Erfolg eindeutig davon ab, ob Empfänger und Spender HL-A identisch sind oder nicht¹⁵⁴ (von ROOD 1969). Für nichtverwandte Nierentransplantate ist der Zusammenhang komplizierter. Patienten, die - z.B. auf Grund von Bluttransfusionen während der Dialysezeit - Antikörper gegen Leukozyten gebildet haben, stoßen Nierentransplantate wesentlich häufiger und schneller ab als solche, die keine Antikörper bildeten⁸⁵ (van HOFF et al. 1972). Außerdem scheint bei Patienten mit Antikörpern die Übereinstimmung zwischen den Antigenen der 2. Serie wesentlich wichtiger als die der 1. Serie⁸⁵. OLIVER et al.¹⁴³ (1972) betonen ebenfalls die Bedeutung der 2. Serie bei ihrem Krankengut aber auch die Bedeutung der Höhe des Matchgrades oder Anzahl gemeinsamer Antigene für die Prognose.

Es gibt allerdings auch sehr schlecht gematchte Transplantate, die lange Zeit ausgezeichnet funktionierten⁶³. Dabei dürften auch immunsuppressive Therapie und die Fähigkeit des einzelnen Individuum, eine spezifische und starke Abstoßungs-

reaktion zu produzieren, mit eine Rolle spielen. Andere Untersuchungen zeigten, daß Patienten mit bestimmten Antigenen (HL-A 1, 8 oder Haplotyp HL-A 1,8) trotz weitgehender Übereinstimmung der HL-A Antigenmuster zu verstärkter Abstoßung von Nierentransplantaten neigen⁹⁷.

Wegen des ausgeprägten Polymorphismus des HL-A Systems gestaltet sich die Suche nach geeigneten Spendern sehr schwierig. Bildung internationaler Organaustauschorganisationen wie z.B. Eurotransplant waren notwendig⁶³. Dort werden wichtige Parameter des Patienten, wie HL-A Typ, ABO-Blutgruppe, erhöhte Dringlichkeit der Transplantation, Alter, Gesundheitszustand etc. mit Hilfe eines Computers gespeichert und stehen so schnell zur Verfügung.

Bei Patienten mit akuter Lymphoblastenleukämie verspricht nur die Knochenmarkstransplantation HL-A identischer Geschwister einen gewissen Erfolg^{53, 176}.

Bestimmung der HL-A Antigene bei den oben erwähnten Krankheiten dienen der Beantwortung der Frage, ob und welche genetische Faktoren im jeweiligen Fall eine Rolle spielen, was schon im ersten Kapitel diskutiert wurde.

Zur Untersuchung des Zellmembranstoffwechsels könnte die Stärke der Ausprägung der HL-A Antigene auf der Zelloberflächenmembran benutzt werden⁵⁵ (FERRONE et al. 1974).

In der Paternitätsserologie läßt sich durch die Einführung des HL-A systems ein entscheidender Fortschritt in der Aussagekraft des Vaterschaftsausschlusses erzielen^{90, 175}. In Verbindung mit anderen Erbmerkmalsystemen kann so der Vaterschaftsausschluß mit über 99%iger Sicherheit geführt werden.

Bestimmte Bevölkerungsgruppen sind durch Fehlen oder Vermehrung bestimmter HL-A Antigene oder eindeutiger noch über Vermehrung einzelner Haplotypen charakterisiert³.

Das ist in Bezug auf Populationsuntersuchungen interessant
162 (ALBERT 1971).

II.3. Bestimmung der HL-A Antigene

Die ersten Leukozytenantigene wurden mit Agglutinations-tests entdeckt. Seit Einführung des Mikrolymphozytotoxizitätstests durch TERASAKI und McCLELLAND¹⁸⁵ (1964) ist dieses Verfahren allgemein gebräuchlich. Wir benutzten eine danach modifizierte Methode. Zur Vereinfachung und Beschleunigung des Testverfahrens wurde in letzter Zeit versucht, die Ablesung zu automatisieren. Entsprechende Modifizierung des Tests, Verwendung mit Fluoreszein markierter Lymphozyten und eines "scanning"- Mikroskops lieferten Ergebnisse, die mit denen durch Routinemethoden erzielten sehr gut übereinstimmten³¹ (BRUNING et al. 1972).

Die Antiseren für den Test liefern Personen, die - anders als beim ABO-Blutgruppensystem - mehrmals oder über längere Zeit durch Kontakt mit fremden HL-A Antigenen zur Produktion entsprechender Antikörper angeregt wurden. Geeignete Spender finden sich unter Schwangeren, mehrfach transfundierten Patienten oder Patienten nach mehrmaligen gezielten Leukozyteninjektionen in monatlichen Abständen - intradermal¹⁶⁸ (SHANBROM et al. 1968),¹⁸⁸ (THORSBY und KISSMEYER-NIELSEN 1969) oder auch subkutan²⁰⁴ (WILSON et al. 1968), ebenso bei Patienten, die mehrmalig Hauttransplantate von demselben Spender erhielten^{186, 188} (THORSBY und KISSMEYER-NIELSEN 1968, 1969). Auch Schimpansen können brauchbare Antikörper gegen HL-A Antigene bilden¹³ (BALNER et al. 1967).

Seren antikörperverdächtiger Personen werden untersucht, ob und wie stark sie - gereinigt und 30 Min. bei 56°C inaktiviert - mit Lymphozyten anderer Personen, deren HL-A Antigene bekannt sind, im Lymphozytotoxizitätstest Reaktionen zeigen.

Die Ausbeute an geeigneten Typisierungsseren liegt bei 5% der potentiellen Antikörperspender. Viele Seren sind wegen Kreuzreaktivität, Polyspezifität oder ungenügender Stärke unbrauchbar. Kreuzreaktionen der Antikörper können durch Absorptionsuntersuchungen nachgewiesen werden¹²⁴.

Durch Absorption mit geeigneten Lymphozyten lassen sich aus multispezifischen Antiseren alle Antikörper bis auf die der gewünschten Spezifität entfernen¹⁹⁵ (TROUP et al. 1966).

II.4. Bestimmte Antigene und verwendete Antiseren

Wir überprüften folgende 18 Antigene bei allen Patienten:

1. Serie: HL-A 1, 2, 3, 9, 10, 11, W29

2. Serie: HL-A 5, 7, 8, 12, 13, 14, 17, 27, W5, W10, W15

Die Ergebnisse werteten wir statistisch aus. Bei einem Teil der Patienten untersuchten wir zusätzlich:

1. Serie: HL-A 28, 9.1 (=W23), 9.2 (=W24), 10.1 (=W25),
10.2 (=W26), W32

2. Serie: W16, W18, W21, W22, W10; W4, W6

Für diese Antigene wurde keine statistische Auswertung vorgenommen.

Zur exakten Bestimmung der HL-A Antigene dienten für jede Spezifität mehrere Antiseren, für HL-A 1 und HL-A 8 mindestens drei. Die Interpretation der Gesamtergebnisse lieferte zuverlässige und auch gut reproduzierbare Resultate. Mindestens 60 Antiseren wurden bei jeder Typisierung getestet, in der Mehrzahl der Fälle 120 Antiseren und mehr.

Da die beiden HL-A Antigene HL-A 1 und HL-A 8 in dieser Arbeit besonders auffielen, führten wir für jedes Antiserum, das HL-A 1 oder HL-A 8 erkannte, eine Reaktionsanalyse durch. Nach Auszählung der Reaktionsmuster bei positiver und bei negativer Gesamtinterpretation für jedes Antiserum wurde anschließend eine Zusammenfassung im χ^2 -Test der Vierfelder-Tafel (two-by-two Test) vorgenommen. Reaktionsstärken von 0 bis 2 galten hierbei als negativ, von 3 bis 5 als positiv (s. Tabelle 2).

Serum - Nr.	HL - A	N	Interpret. pos. neg.	pos.					neg.					Two by Two - Test				
				5	4	3	2	1	0	5	4	3	2	1	0	++	+-	--
T 1																		
Be 2029.9	1	108	30 78	13	7	5	3	1	1	0	0	1	2	6	69	25	5	1
Fre 849	1	107	30 77	23	5	2	0	0	0	0	0	0	1	0	76	30	0	0
M 897-10	1	107	30 77	7	6	6	5	3	3	0	0	0	5	1	71	19	11	0
M 272	1	109	32 77	9	12	4	4	1	2	0	0	1	1	0	75	25	7	1
Be 9459.3	8	111	27 84	12	6	4	2	0	3	0	0	1	0	0	83	22	5	1
Be 11156	8	110	27 83	21	4	1	0	0	1	0	1	2	3	1	76	26	1	3
Bio 222	8	107	24 83	7	8	3	3	1	2	0	0	1	2	2	78	18	6	1
M 904	8	107	24 83	16	6	1	0	0	1	0	0	0	1	1	81	23	1	0
M 730	8	96	21 75	15	1	1	1	0	3	0	0	0	0	0	75	17	4	0
Be 6540.3	8	107	25 82	6	5	3	2	4	5	0	0	1	3	1	77	14	11	1
Be 7661.8	8	109	26 83	9	8	4	2	1	2	0	0	1	0	0	82	21	5	1
Lu 446	8	99	23 76	17	2	2	2	0	0	0	0	0	2	0	74	21	2	0
M 20	8	88	20 68	15	1	0	0	1	3	1	0	3	0	2	62	16	4	4
T 2																		
Lu 469-2'	1	94	29 65	18	6	2	1	1	1	0	1	0	3	6	55	26	3	1
M 1602	1	94	29 65	24	4	0	1	0	0	0	1	1	3	2	58	28	1	2
M 1998	1 (+11)	94	29 65	23	3	1	1	1	0	0	0	0	7	2	56	27	2	0
M 897	1	94	29 65	23	4	1	1	0	0	2	1	1	5	8	48	28	1	4
LM 50	1	92	29 63	26	2	0	1	0	0	0	1	1	3	3	55	28	1	2
M 904	8	95	25 70	17	7	0	1	0	0	0	0	0	0	3	67	24	1	0
Lu 446	8	95	25 70	22	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	69	24	1	0

Tab. 2 Reaktionsmuster der Seren für HL - A 1 und HL - A 8. Erklärungen siehe Text.

Serum - Nr. AA III	HL - A	N	Interpret. pos. neg.	pos.					neg.					Two by Two - Test					
				5	4	3	2	1	0	5	4	3	2	1	0	++	+-	--	
ET 3271-3	1	129	33 96	25	6	2	0	0	0	28	3	5	5	2	53	33	0	36	60
M 897-20	1	130	33 97	7	11	13	2	0	0	3	0	2	1	2	89	31	2	5	92
M 272	1	130	33 97	17	13	2	1	0	0	0	1	1	7	2	86	32	1	2	95
ET 3569-2	8 (+14)	130	28 102	1	6	13	2	1	5	6	1	2	7	2	84	20	8 (+6)	3	93
M 730	8 (+14)	129	27 102	27	0	0	0	0	0	1	2	4	9	6	80	27	0 (+4)	3	95
ET 3900-2	8	129	28 101	28	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	97	28	0	0	101
Lu 446-2	8	130	28 102	27	1	0	0	0	0	4	2	1	3	5	87	28	0	7	95
AA I, II; EST																			
ET 3271	1	21	5 16	1	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	16	3	2	0	16
ET 8801	1	22	6 16	0	4	0	0	0	2	2	0	0	0	0	14	4	2	2	14
ET 3900	8	22	7 15	4	1	2	0	0	0	0	0	1	1	1	12	7	0	1	14
ET 3569	8 (+14)	19	5 14	0	1	1	2	1	0	1	1	0	1	0	11	2	3 (+2)	0	12
T 4																			
Mz 124	1	91	16 75	12	4	0	0	0	0	0	3	4	3	8	57	16	0	7	68
Lu 469-2	1	91	16 75	8	7	1	0	0	0	0	0	0	2	1	72	16	0	0	75
M 272	1	90	15 75	3	8	4	0	0	0	0	0	0	3	1	71	15	0	0	75
M 897	1	91	16 75	15	1	0	0	0	0	1	1	0	9	10	54	16	0	2	73
M 1998	1 (+11)	87	16 71	16	0	0	0	0	0	1	1	6	5	9	49	16	0 (+5)	3	63
ET 3900	8	90	13 77	0	2	0	1	3	7	0	0	0	0	0	77	2	11	0	77
Lu 446	8	91	13 78	12	0	1	0	0	0	0	0	0	1	4	73	13	0	0	78
M 20	8	91	13 78	12	1	0	0	0	0	0	2	2	3	5	66	13	0	4	74
M 904	8	90	13 77	7	2	2	1	0	1	0	0	0	0	2	75	11	2	0	77
ET 3569	8 (+14)	91	13 78	0	0	1	0	1	11	5	1	1	2	7	62	1	12 (+7)	0	71

Serum - Nr. T 5	HL - A	N	Interpret. pos. neg.	pos.					neg.					Two by Two - Test					
				5	4	3	2	1	0	5	4	3	2	1	0	++	+-	--	
Ki 5988	1	54	8 46	7	1	0	0	0	0	6	7	6	8	8	11	8	0	19	27
Ki 2075	1(+8,9)	55	8 47	5	0	0	0	0	3	5	3	2	0	3	34	5	3	(+8)	2 37
Ki 2075	8(+1,9)	55	10 45	5	0	0	0	0	5	5	3	2	0	3	32	5	5	(+8)	2 35
Ki 326	1 (+8)	56	8 48	4	1	0	0	0	3	1	3	1	0	0	43	5	3	(+4)	1 43
Ki 326	8 (+1)	56	10 46	5	2	1	0	0	2	0	2	0	0	0	44	8	2	2	44
Mz 124	1	55	9 46	4	3	1	0	0	1	0	0	0	2	3	41	8	1	0	46
ET 2371	1(+w15)	54	8 46	4	0	0	0	0	4	8	3	3	2	4	26	(4)	4	(+8)	6 32
ET - T 7																			
ET 47052	8	25	2 23	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	20	2	0	1	22
ET 10261	8 (+14)	26	2 24	1	1	0	0	0	0	4	0	0	2	0	18	2	0	(+4)	0 20
ET 8623	8 (+14)	26	2 24	0	1	0	0	0	1	2	2	3	0	1	16	1	1	(+4)	3 17
ET 35698	8 (+14)	26	2 24	0	2	0	0	0	0	4	1	0	1	2	16	2	0	(+4)	1 19
ET 182852	8 (+14)	26	2 24	2	0	0	0	0	0	2	2	1	2	1	16	2	0	(+4)	1 19
ET 24601	8 (+14)	25	2 23	2	0	0	0	0	0	5	0	0	2	0	16	2	0	(+4)	1 18
ET - T 8 und 9																			
ET 152721	1	23	4 19	4	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	15	4	0	2	17
ET 28771	1	22	4 18	4	0	0	0	0	0	2	5	0	2	1	8	4	0	7	11
ET 473	1	23	4 19	4	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	18	4	0	1	18
ET 190891	1	23	4 19	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	4	0	0	19
ET 223982	8	23	2 21	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21	2	0	0	21
ET 23609	8	23	2 21	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	19	2	0	1	20
ET 185821	8	21	2 19	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	2	0	0	19
ET 224001	8(+w16)	17	2 15	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	1	12	0	2	(+1)	1 13

Aufschlüsselung zu Tabelle 2:

Für die Bewertung positiv oder negativ gelten in dem two-by-two Test Reaktionsstärken von 0 bis 2 als negativ und von 3 bis 5 als positiv.

Die Aufteilung erfolgte in folgende Gruppen:

++	positive Gesamtinterpretation,	positive Reaktion	
+-	"	"	, negative "
-+	negative	"	, positive "
--	"	"	, negative "

Bei der Angabe, ob HL-A 1 oder 8 werden von den Testseren mit erfaßte weitere Antigene in Klammern dazugefügt. In den Rubriken -+ und ++ kommen die durch weitere Spezifitäten der Testseren hervorgerufenen positiven Reaktionen in Klammern hinzu.

Aufschlüsselung der Abkürzungen:

Lu, M, LM	Mannheim, Dr.R.W.EWALD
ET	Eurotransplant Leiden
Ki	Kiel, Dr.K.-W.RATSCHKO
Bio	Firma Biotest, Frankfurt
Fre	Firma Fresenius, Bad Homburg
Be	Behringwerke, Marburg
Mz	Mainz, eigene Seren

III. Methoden und Material

III.1. Mikrolymphozytotoxizitätstest

Wir benutzten einen nach TERASAKI und McCLELLAND¹⁸⁵ modifizierten zweiphasischen Mikrolymphozytotoxizitätstest.

III.1.1. Lymphozytengewinnung

Etwa 10 ml Heparinblut (Blut mit 3 Tropfen Liquemin^R, Roche, Grenzach) werden nach Zugabe einer Messerspitze Eisenpulvers (ca. 30 mg) in einem Erlenmeyer-Kolben (100 ml) 15 min geschüttelt. Die Makrophagen phagozytieren die Eisenpartikel und werden durch ihr dadurch bedingtes höheres Gewicht bei der Gradientenzentrifugation sicherer abgetrennt. Nach gründlichem Durchmischen von 2,5 ml Dextranlösung 5%ig (Molekulargewicht: 200.000, Biotest, Frankfurt) in 0,9%iger NaCl-Lösung mit 10 ml Heparinblut erfolgt eine Sedimentation der Erythrozyten für 30 min bei 37°C im Wasserbad. Evtl. überstehender Schaum wurde vorher mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Der Leukozyten enthaltende Überstand wird im Verhältnis 2:1 über das Flotationsmittel geschichtet. Als Flotationsmittel dient ein Ronpacon-Ficoll-Gemisch: Durchmischung von 20 ml Ronpacon 440^R (Cilag-Chemie, Alsbach), 9,76 g Ficoll (Pharmacia, Uppsala) und 130,4 ml Aqua dest. mit dem Magnetrührer bis zur vollständigen Lösung. Anschließend Überprüfung und Einstellen der Dichte mit Aqua dest. auf 1,077 g/ml. Die gefüllten Röhrchen werden 15 min bei 1.000xg zentrifugiert. Die Lymphozyten bilden einen weißen Ring in der Zwischenzone, werden mit der Pasteur-Pipette abgesaugt und in einem Spitzröhrchen zweimal mit Hank's Lösung gewaschen. 20 ml TC Hank's Lösung 10-fach konzentriert (Difco) werden nach Anleitung verdünnt und mit Natriumbicarbonatlösung 10%ig auf $p_H = 7,3$ eingestellt. Bei der Waschung werden die Röhrchen 5 min bei 150xg zentrifugiert.

Das Leukozytensediment wird in 0,2 ml Hank's Lösung resuspendiert, die Lymphozytenkonzentration in üblicher Weise in einer Zählkammer ermittelt und durch entsprechende Verdünnung mit Hank's Lösung auf 2.000 Lymphozyten/mm³ eingestellt.

III.1.2. Lymphozytotoxische Reaktion

In Mikrotestkammern (Fa.Greiner, Nürtingen) werden die Vertiefungen mit nicht-toxischem dickflüssigen Paraffinöl DAB 7 (Fa.Mainland, Frankfurt) gefüllt. Einbringen von 1 mm³ Antiserum in jede Vertiefung mit einer Mikroliterspritze (Hamilton) unter Luftabschluß durch das Mineralöl. Einfrieren der so vorbehandelten Platten zwecks späterer Verwendung in der Tiefkühltruhe bei -80°C.

Zur Durchführung des Tests Auftauen der Testplatten bei Zimmertemperatur. Mit der Mikroliterspritze Einbringen von 1 mm³ Lymphozytensuspension (etwa 2.000 Lymphozyten) in jede Vertiefung und Vermischen mit dem jeweiligen Antiserum durch vorsichtiges Bewegen der Mikroliterspritze, danach 30 min Inkubieren bei Zimmertemperatur. Nach Zusatz von 5 mm³ frischem Kaninchenserum als Komplement (frisch aufgetaut nach Lagerung bei -80°C) weitere 60 min Inkubieren bei Zimmertemperatur. Wir gewannen das Kaninchenkomplement selbst, indem wir Kaninchenblut kauften oder Kaninchen der Universitätskliniken Mainz Blut entnehmen und dieses von Fibrin und zellulären Bestandteilen befreien. Zugabe von 3 mm³ Eosin Y 5%ig zum Anfärben (0,5 g Eosin gelblich, Fa.Merck, Darmstadt Nr. 1345, auf 10 ml Aqua dest. - vor Verwendung 5 min high speed-Zentrifugation oder Millipore-Filtration) und nach weiteren 2 min 8 mm³ säurefreies Formalin 40%ig. Auf 50 ml säurefreies 40%iges Formalin (Merck, Darmstadt Nr.4003) kommen 5 Tropfen einer 1%igen Phenol-

rotlösung. Anschließendes Titrieren mit 0,1 n NaOH bis zum Rotumschlag ergibt einen p_H -Wert von 7,0. Nach Auflegen eines Deckglases sind die Platten nach 15 min ablesbar. Man sollte diese Zeit verstreichen lassen, damit sich die Lymphozyten nach unten absetzen.

Die Ablesung erfolgt am günstigsten im Phasenkontrastverfahren. Die lebenden (nicht lysierten) Zellen erscheinen hell, leuchtend und scharf begrenzt, die toten (lysierten) Zellen dunkler gefärbt, größer und nicht so scharf begrenzt wie die lebenden. Eine Zytolyse bedeutet, daß eine Antigen-Antikörper-Reaktion stattgefunden hat.

III.1.3. Interpretation der Reaktionen der Antiseren

Bewertung der Stärke der Reaktion nach der relativen Anzahl der lysierten Zellen:

0-10% negativ	0	25- 50% schwach pos.	3
10-15% zweifelhaft neg.	1	50- 80% pos.	4
15-25% zweifelhaft pos.	2	80-100% stark pos.	5

Für die Einordnung unter positiv oder nicht positiv gelten 0 bis 2 als nicht positiv, 3 bis 5 als positiv. Da trotz sorgfältigster Ausführung des Tests immer Zellen unspezifisch geschädigt und damit angefärbt werden, werden bis 10% angefärbter Zellen immer als negativ bewertet.

Negativ-Kontrolle: Antikörperfreies AB-Serum in einer Testkammer statt Antiserum dient der Feststellung des Anteils nicht HL-A abhängig geschädigter Lymphozyten.

Positiv-Kontrolle: Serum mit bekannten Antikörpern gegen alle Lymphozyten statt spezifischer Antiseren. Nicht unbedingt erforderlich.

Die Testung mehrerer Antiseren für jedes zu untersuchende HL-A Antigen und anschließende Gesamtinterpretation der Reaktionsmuster verbessert Genauigkeit und Aussagekraft des Tests.

III.2. Kritische Wertung der Methode

Mit diesem Mikrolymphozytotoxizitätstest erhielten wir Ergebnisse, die bei Wiederholung weitgehend identische Resultate ergaben. Mitunter gab es geringfügige Unklarheiten für einzelne Antigene, hervorgerufen durch nicht monospezifische Antiseren, kreuzreagierende Antikörper oder Engpässe bei der Beschaffung von Testseren bestimmter Spezifität. Diese Fehlermöglichkeiten können nicht der Methode selbst angelastet werden. Durch Auswahl geeigneter Antiseren in genügend großer Zahl pro getesteten Antigen lassen sich diese Schwierigkeiten vermeiden.

III.3. Statistisches Testverfahren

Wir benutzten den kumulativen χ^2 -Test zur statistischen Auswertung (empfohlen von Prof. J. BERGER, Institut für Medizinische Statistik Mainz). Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in gleichzeitiger Erfassung ungleichmäßiger Verteilungen mehrerer Krankheiten gegen die Summe aller Gruppen. Der Test vermittelt Überblick über die Größe der Einzelabweichungen sowie über die Unregelmäßigkeit der Gesamtverteilung. Der erhaltene p-Wert sollte mit der Anzahl der getesteten Antigene multipliziert werden¹⁹⁹. Bei der Testung von 20 Antigenen ist zu erwarten, daß eines - rein durch Zufall bedingt - auf dem 5%-Niveau signifikant abweicht. Durch Multiplikation der erhaltenen p-Werte mit 20 wird diese Fehlerquelle ausgeschlossen. Ein Teil der Untersucher gibt Werte für das relative Risiko an, d.h. wieviel mal häufiger die Erkrankung bei Personen mit einem bestimmten HL-A Antigen vorkommt im Vergleich zu Personen, die dieses HL-A Antigen nicht besitzen¹⁸⁰. Die Berechnung für das relative Risiko wurde in dieser Arbeit nicht vorgenommen, da uns die Aussagekraft des kumulativen χ^2 -Tests bei den hohen p-Werten genügte.

III.4. Verwendete Antiseren

Die Testseren stammten von der Stiftung Eurotransplant in Leiden, von Herrn Dr. R. W. EWALD, Mannheim, Herrn Dr. K. - W. RAUSCHTO, Kiel sowie den Behringwerken und von den Firmen Biotest, Fresenius und Hyland. Außerdem verwendeten wir unsere eigenen Testseren. Für jede Typisierung testeten wir weitgehend mindestens 3 Antiseren pro Antigenspezifität.

III.5. Referenzgruppe

Die Kontrollgruppe setzt sich aus 83 deutschstämmigen gesunden, nicht miteinander verwandten Mitarbeitern des Klinikums Mainz, Angehörigen von Patienten sowie Blutspendern des DRK-Blutspendedienstes Bad Kreuznach zusammen. Die Typisierung dieser Personen erfolgte durch unser Labor und zum größten Teil zum Vergleich bei Eurotransplant in Leiden.

Um die Ergebnisse unserer Referenzgruppe weiter zu überprüfen, testeten wir unsere Frequenzen für die bewerteten 18 HL-A Antigene gegen die von BERTRAMS et al.¹⁷ (1971) angegebenen Werte für 255 deutsche Normalpersonen. Dabei zeigte sich, daß unsere HL-A 1 Frequenz an Randes statistischer Auffälligkeit erniedrigt ist: $p' < 0,10$ ($p' = 18 \times p$ für 18 getestete Antigene). Unser Ergebnis der Kontrollgruppe stimmt sehr gut mit unseren Werten für HL-A 1 bei den Lebererkrankungen außer bei CAH überein. Die Werte anderer Untersucher für deutsche Normalpersonen liegen zwischen den von uns und den von BERTRAMS et al.¹⁷ angegebenen Werten. Dieser Unterschied in der Frequenz des HL-A 1 Antigens kann durch Zufall, die verschiedene geographische Region oder möglicherweise engere Definition unseres Labors bedingt sein. Die Testung unserer Ergebnisse gegen die von BERTRAMS et al.¹⁷ angegebenen Werte ändert nichts am Ergebnis unserer Arbeit.

IV. Krankengut und Diagnostik

IV.1. Krankengut

Untersuchung von insgesamt 303 nicht verwandten Patienten, zum größten Teil Patienten aus der Lebersprechstunde von Herrn Prof.Dr.Dr.K.-H.MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, II.Medizinische Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Die übrigen Patienten stammen, bis auf 6 Kinder aus der Universitäts-Kinderklinik, ebenfalls aus der II.Medizinischen Klinik, wo sie stationär behandelt wurden. Fast alle leben in Mainz und Umgebung, einige in weiter entfernten Gegenden der BRD.

IV.2. Diagnostik

Als diagnostische Kriterien dienten anamnestische, klinische, immunologische, biochemische und histologische Parameter. Bei den Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis handelt es sich ausschließlich um Fälle mit hypergammaglobulinämischer Verlaufsform (IgG 2g/100 ml). Alle klinisch gestellten Diagnosen CAH und CPH wurden histologisch bestätigt durch Herrn Prof.Dr.F.K.KÖSSLING (Pathologisches Institut der Universitätskliniken Mainz), ein Teil der Diagnosen zusätzlich durch Herrn Prof.Dr.KLINKE (Pathologisches Institut der Universitätskliniken Würzburg). Die Grundlage zu den Diagnosen CAH und CPH bildeten die morphologischen Kriterien der EASL (de GROOTE et al.⁷⁵ 1968). Die anderen Diagnosen wurden, soweit erforderlich, ebenfalls histologisch bestätigt.

IV.3. Krankheitseinteilung

Wir unterteilten die Lebererkrankungen in 3 große Gruppen:

- Gruppe I: entzündliche Lebererkrankungen
- Gruppe II: stoffwechselbedingte Lebererkrankungen
- Gruppe III: seltene andere Lebererkrankungen

Gruppe I: akute Hepatitis (AH)
chronisch aggressive Hepatitis (CAH)
chronisch persistierende Hepatitis (CPH)
postnekrotische Cirrhose (CI)

Gruppe II: Leberverfettung (F)
Alkohol-oder Fettcirrhose (F-CI)
Pigmentcirrhose (Pigm.-CI)
biliäre Cirrhose (bil.CI)

Gruppe III: Ausbildung eines Zieve-Syndroms (3),
Drogenschaden (3), H.Meulengracht (1),
Hepatomegalie (1), chron.Hepatorathie (1),
Amyloidose (1), Leberfibrose (1),
Cholangitis (1), Leberkarzinom (1),
Lebermetastasen bei malignem Melanom (1).

Für CAH wurde zusätzlich eine Unterteilung nach dem Geschlecht vorgenommen. Unter den Patienten waren 10 Männer und 46 Frauen. Fälle mit alkoholtoxischer Hepatitis (2) wurden ebenso wie Leberverfettung mit reaktiver Entzündung (3) unter Leberverfettung eingeordnet. Die Pigmentcirrhosefälle entwickelten sich im Rahmen einer Hämochromatose. Primär und sekundär biliäre Cirrhose bilden eine Gruppe.

Einteilung der Patienten nach Diagnose und Australia-Antigen siehe Tabelle 3.

Gruppe	Diagnose	N	Au-Ag	
			pos.	neg.
I	AF	124	68	56
	CAH	56	13	43
	GPH	19	10	9
	CI	42	11	31
II	F	26	—	26
	F-CI	11	1	10
	Pigm.-CI	6	—	6
	bil.-CI	5	—	5
III	selt.and.	14	1	13

Tab.3: Einteilung der Patienten nach Diagnose
und Australia-Antigen

V. Ergebnisse

Unsere Ergebnisse für CAH bestätigen die Resultate von MACKAY und MORRIS¹²⁰. Auch wir fanden besonders starken Anstieg der HL-A 8 Frequenz und, wahrscheinlich über den Haplotyp HL-A 1,8, Erhöhung von HL-A 1. HL-A 8 wurde bei 56 Patienten mit CAH 34 mal gefunden (Erwartungswert 12), HL-A 1 wurde 30 mal gefunden (Erwartungswert 14). Beides bedeutet hochsignifikante Vermehrung dieser Antigene bei CAH gegenüber allen anderen Gruppen. Ohne Familientypisierung läßt sich nicht sicher sagen, ob die Vermehrung von HL-A 1 durch Anstieg des Haplotypes HL-A 1,8 zustandekommt. Beim Vergleich der Au-Ag positiven Fälle mit den Au-Ag negativen traten keine stärker voneinander abweichenden Ergebnisse auf. Wir unterteilten noch die Gruppe der CAH in weibliche und männliche Patienten. Von 10 männlichen Patienten besaßen 9 HL-A 8. Allerdings ist diese Untergruppe mit nur 10 Mitgliedern relativ klein.

Für die anderen untersuchten Lebererkrankungen erhielten wir keine statistisch signifikanten Abweichungen. Die von PERERAMS et al.²⁴ für CPH bei seiner Patientengruppe festgestellte Erhöhung von W18 können wir nicht bestätigen. Obwohl bei unseren Typisierungen die Definition von W18 nicht bei allen Patienten exakt möglich war, sprechen doch die erhaltenen Ergebnisse bei unserer Patientengruppe gegen einen solchen Zusammenhang.

Es folgen die Tabelle über die Typisierungsergebnisse in % bei den untersuchten Lebererkrankungen und der Kontrollgruppe (Tab.4), die Tabelle über die Ergebnisse der Gesamtabweichungen des kumulativen χ^2 -Tests für AH, CAH, CPH, CI, F und F-CI und Referenzgruppe für alle getesteten HL-A Antigene (Tab.5) und 2 Tabellen über die Einzelabweichungen und die Gesamtabweichungen im kumulativen χ^2 -Test für die beiden besonders interessanten HL-A Antigene HL-A 1 und HL-A 8. (Tab.6 und Tab.7).

HL - A Antigene	akute Hep.		chr. aggr. Hep.		chr. pers.	Cirrhose		Fett- leber	Fett- ci. ges	bil. Ci.	Pigm ci. and.	Ref. gruppe
	Au-Ag pos neg ges n=68 56 124	Au-Ag m. pos neg ges 10 13 43 56	Au-Ag pos neg ges 11 31 42	Au-Ag pos neg ges 15 19								
1. Locus												
HL-A 1	18 21 19	[80] [46] 56 54	[26]	[36] 6 14	[27] 19	-	[21]	18				
HL-A 2	50 48 49	[40] [38] 51 48	[58]	[36] 45 43	[36] 49	[60] [83] [43]	58					
HL-A 3	25 25 25	[20] [38] 16 21	[16]	[45] 26 31	[27] 22	- [67] [43]	24					
HL-A 9	18 23 20	[10] [8] 14 13	[32]	[9] 32 26	[45] 30	- [29]	16					
HL-A 10	9 13 10	- - 7 5	[16]	[9] 16 14	16	- [17] [21]	13					
HL-A 11	12 9 10	[10] [23] 14 16	[5]	- 13 10	8	[20] - [14]	7					
W 29	13 9 12	- [8] 5 5	[5]	[9] 6 7	11	- -	5					
2. Locus												
HL-A 5	12 14 13	- [8] 5 5	[5]	- 16 12	11	[20] [17] [21]	10					
HL-A 7	11 29 19	[20] [38] 23 27	[11]	[36] 19 24	27	[20] [50] [29]	25					
HL-A 8	16 14 15	[90] [46] 65 61	[16]	[27] 3 10	11	- [7]	17					
HL-A 12	28 23 26	- [8] 16 14	[42]	[18] 26 24	24	[60] - [21]	24					
HL-A 13	3 2 2	- [8] 2 4	-	- 6 5	3	- -	1					
W 5	21 18 19	[10] [15] 16 16	[26]	[9] 29 24	19	- [21]	13					
W 10	16 9 13	- - 14 11	[5]	[27] 16 19	8	- [21]	13					
HL-A 14	4 2 3	- - 2 2	[5]	- 10 7	3	- -	6					
W 15	12 16 14	[20] [8] 9 9	[26]	- 10 7	14	[17] -	16					
HL-A 17	4 5 5	[20] [8] 7 7	[5]	[9] 6 7	8	[20] [34] [7]	2					
HL-A 27	9 2 6	- - 7 5	[5]	[9] 3 5	5	- -	11					

Tab. 2 Typisierungsergebnisse in % bei verschiedenen Lebererkrankungen und Kontrollgruppe.

HL - A	akute Hep.		chr. aggr. Hep.		chr. pers.	Cirrhose		Fett- Fett leber		bil. Pigment		Ref.
	Au-AG	pos neg ges	Au-AG	m. pos neg ges		Au-AG	pos neg ges	ci. ges	ci. and. Gruppe			
	n=68	56 124	10 13 43 56	10 13 43 56	ges 19	11 31 42	26 11 37	5 6 14			83	
1. Locus												
HL-A 1	12 12 24		8 6 24 30	8 6 24 30	5	4 2 6	4 3 7	-	3	15		
HL-A 2	34 27 61		4 5 22 27	4 5 22 27	11	4 14 18	14 4 18	3 5 6	48			
HL-A 3	17 14 31		2 5 7 12	2 5 7 12	3	5 8 13	5 3 8	- 4 6	20			
HL-A 9	12 13 25		1 1 6 7	1 1 6 7	6	1 10 11	6 5 11	- 4	13			
HL-A 10	6 7 13		- 3 3	- 3 3	3	1 5 6	6 - 6	- 1 3	11			
HL-A 11	8 5 13		1 3 6 9	1 3 6 9	1	- 4 4	1 2 3	1 - 2	6			
W 29	9 5 14		- 1 2 3	- 1 2 3	1	1 2 3	4 -	-	4			
2. Locus												
HL-A 5	8 8 16		- 1 2 3	- 1 2 3	1	- 5 5	1 3 4	1 1 3	8			
HL-A 7	7 16 23		2 5 10 15	2 5 10 15	2	4 6 10	6 4 10	1 3 4	21			
HL-A 8	11 8 19		9 6 28 34	9 6 28 34	3	3 1 4	2 2 4	- 1 14				
HL-A 12	19 13 32		- 1 7 8	- 1 7 8	8	2 8 10	1 1 9	3 - 3	20			
HL-A 13	2 1 3		- 1 1 2	- 1 1 2	-	- 2 2	1 - 1	- - 1	1			
W 5	14 10 24		1 2 7 9	1 2 7 9	5	1 9 10	5 2 7	- - 3	11			
W 10	11 5 16		- 6 6	- 6 6	1	3 5 8	1 2 3	- - 3	11			
HL-A 14	3 1 4		- 1 1 1	- 1 1 1	1	- 3 3	1 1 1	- - 5				
W 15	8 9 17		2 1 4 5	2 1 4 5	5	- 3 3	1 4 5	- 1 13				
HL-A 17	3 3 6		2 1 3 4	2 1 3 4	1	1 2 3	3 - 3	1 2 1	2			
HL-A 27	6 1 7		- 3 3	- 3 3	1	1 1 2	2 -	- -	9			

Tab. 4b Typisierungsergebnisse bei verschiedenen Lebererkrankungen und Kontrollgruppe

HJ,-A	χ^2	p
1. Locus		
1	32,57	< 0,001 (< 30)
2	3,43	
3	2,19	
9	7,66	
10	3,88	
11	3,50	
W29	4,11	
2. Locus		
5	3,09	< 0,001 (< 30)
7	4,13	
8	61,10	
12	6,52	
13	2,22	
W 5	3,20	
W10	3,44	
14	2,98	
W15	5,52	
17	2,70	
27	3,10	

Tab.5: Ergebnisse der Gesamtabweichungen im kumulativen χ^2 -Test für alle getesteten HJ,-A Antigene

HL - A 1

	n	beob	erw	χ^2
AH	124	24	30	1,16
CAH	56	30	13	20,18
CPH	19	5	5	0,03
CI	42	6	10	1,68
F+E-CI	37	7	9	0,41
KON	83	15	20	1,25

FG = 5 ges. $p < 0,001$ $\chi^2 = 32,57$

Tab.6: Ergebnis für HL-A 1

HL - A 8

	n	beob	erw	χ^2
AH	124	19	27	2,27
CAH	56	34	12	39,64
CPH	19	3	4	0,30
CI	42	4	9	2,84
F+E-CI	37	4	8	2,00
KON	83	14	18	0,86

FG = 5 ges. $p < 0,001$ $\chi^2 = 61,10$

Tab.7: Ergebnis für HL-A 8

Tab.6 und 7: Ergebnisse der Einzel- und Gesamt-
abweichungen im kumulativen χ^2 -Test
für HL-A 1 und HL-A 8

VI. Diskussion

Im Rahmen dieser Untersuchung typisierten wir mit einem nach TERASAKI und Mc CLELLAND¹⁸⁵ modifizierten zweiphasischen Mikrolymphozytoxizitätstest 303 Leberpatienten, darunter 56 Patienten mit CAH, besonders im Hinblick darauf, ob wir die von MACKAY und MORRIS¹²⁰ (1972) berichtete Erhöhung der Frequenz von HL-A 8 bei Patienten mit CAH bestätigen können. Bei allen Patienten sowie bei 83 gesunden nicht verwandten Kontrollpersonen bestimmten wir 18 HL-A Antigene der 1. und 2. Serie. Die Ergebnisse für diese 18 Antigene werteten wir mit dem kumulativen χ^2 -Test aus. Außerdem bestimmten wir für einen Teil der Patienten weitere Antigene der 1. und 2. Serie.

Von der 56 Patienten mit CAH besaßen 30 (=54%) HL-A 1 sowie 34 (=61%) HL-A 8 (Kontrollgruppe: 18% und 17%). Das bedeutet vor allem für HL-A 8 einen hochsignifikanten Anstieg (HL-A 1 und HL-A 8: $p < 0,001$). Von 10 Männern hatten sogar 9 HL-A 8. Ob die Vermehrung von HL-A 1 durch den bei Europäern³ häufig vorkommenden Haplotyp HL-A 1,8 zu erklären ist, können wir nicht entscheiden, da wir keine Familientypisierungen vornahmen. Die erhaltenen Befunde sprechen aber dafür, da HL-A 8 stärker als HL-A 1 vermehrt ist und bei dem häufigen Vorkommen beider auf einem Haplotyp somit die Erhöhung von HL-A 1 erklärt wäre. Dasselbe vermuten auch MACKAY und MORRIS¹²⁰. Bei den anderen Lebererkrankungen fanden wir keine statistisch signifikanten Abweichungen. Wir unterteilten die Patienten auch in Australia-Antigen positive und in Australia-Antigen negative. Für die Untergruppen traten keine Auffälligkeiten in der Verteilung der HL-A Antigene auf.

Unser Ergebnis stimmt mit dem von MACKAY und MORRIS¹²⁰ völlig überein. Diese fanden unter 37 Patienten mit CAH 60% HL-A 1 und 68% HL-A 8 (Kontrollgruppe: 31% und 18%). Neben diesen berichteten auch BERTRAMS et al.²⁴ (1973) über Patienten mit CAH und CPH. Bei ihnen lagen für CAH

die Veränderungen im HL-A Muster, obwohl HL-A 8 vermehrt vorkam, nicht auf dem statistischen Signifikanzniveau, während für GPU H18 vermehrt gefunden wurde. Unsere Ergebnisse für 19 Patienten mit GPU sprechen nicht für einen solchen Zusammenhang, obwohl wir nicht bei allen Patienten H18 exakt bestimmen konnten. Die unterschiedlichen Ergebnisse für GPU könnten durch unterschiedliche zugrundeliegende diagnostische Kriterien erklärt werden. Auch müssen größere Patientengruppen für GPU untersucht werden. SCOTT et al.¹⁶⁵

(1974) berichten auch über Leberpatienten im Rahmen einer Untersuchung über Serumantikörper gegen Gluten bei verschiedenen Krankheiten. Hierbei fand sich für HL-A 8 keine Vermehrung bei CAM (17 Patienten), während 50% von 22 Lebercirrhosepatienten HL-A 8 positiv waren. Cirrhose wurde in dieser Untersuchung nicht weiter aufgeteilt.

Es stellt sich die Frage, welche Konsequenzen das erzielte Ergebnis hat. Nicht nur bei CAM, sondern auch bei Spruesyndrom, Dermatitis herpetiformis, Asthma bronchiale im Kindesalter, juveniler Diabetes mellitus, idiopathischer H.Addison, H.Basedow, Myasthenia gravis und anderen Erkrankungen kann HL-A 8 bzw. HL-A 1,8 vermehrt vor. Da bei diesen Erkrankungen immunologische Faktoren in der Pathogenese eine Rolle spielen, muß vermutet werden, daß HL-A 8 bei immunologischen oder autoimmunologischen Prozessen vermehrt vorkommt. Also müßten die betreffenden HL-A Antigene oder eng an die HL-A Loci gekoppelte Gene letztlich dafür verantwortlich sein, ob eine Person z.B. an CAM erkranken kann oder nicht. Somit wäre das Risiko einer Person mit bestimmten HL-A Antigenen, eine dieser Krankheiten zu entwickeln, genetisch fixiert.

Neuere Forschungen weisen auf Zusammenhänge zwischen HL-A Antigenen und "Immunantwort" Genen hin. Schon 1969 beschrieben McDEVITT und CHINITZ¹²⁶, nachdem 1964 bei Mäusen Zusammenhänge zwischen H-2 Antigenen und durch Viren induzierter Leukämie gefunden worden waren, die Fähigkeit sonst normaler Tiere, spezifische Immunantwort auf einzelne synthetische

Antigene zu produzieren. Durch weitere Untersuchungen ließen sich diese "Immunantwort" Gene bei Mäusen im Zentrum des H-2 Locus lokalisieren¹²⁵. Da bei der Entwicklung von Neoplasmen auch immunologische Prozesse eine Rolle spielen, wären spezifische "Immunantwort" Gene bei den erkrankten Tieren eine Möglichkeit zur Erklärung, warum nur einzelne Stämme erkranken. Das würde bedeuten, daß identifizierte genetische Faktoren bei diesen Erkrankungen eine entscheidende Rolle spielen.

Die genetische Struktur des HL-A Systems ist der des H-2 Systems sehr ähnlich¹²⁸. Bei Mäusen werden die "Immunantwort" Gene im Zentrum des H-2 Locus lokalisiert, beim Menschen ist zwischen 1. und 2.Locus und 2. und MLC-Locus genügend Platz für weitere Gene. Deshalb sind beim Menschen auf dem betreffenden Chromosom Gene denkbar, die die Fähigkeit einzelner Individuen zu spezifischer Immunantwort determinieren. Wegen der engen räumlichen Beziehung zwischen HL-A Genen und diesen "Immunantwort" Genen müßte enge genetische Kopplung zwischen ihnen bestehen.

Das paßt gut zu den bisherigen Untersuchungsergebnissen. In letzter Zeit wurden Hinweise auf "Immunantwort" Gene beim Menschen gefunden. LEVINE et al.¹¹⁴ (1972) beschrieben bei Familientypisierungen Zusammenhänge zwischen bestimmten Haplotypen (z.B. HL-A 1,8) und dem Auftreten von Heuschnupfen, der Höhe der Antikörpertiter gegen Kreuzkraut-Pollen und dem Schweregrad der Allergie. MARSH et al.¹²¹ (1973) berichteten von spezifischer Antikörperbildung bei HL-A 7"Creg" positiven Personen gegen ein beim Heuschnupfen eine Rolle spielendes Antigen (Ra5). SCOTT et al.¹⁶⁵ (1974) fanden Erhöhung der Antikörpertiter gegen Gluten unter HL-A 8 positiven Personen. JERSILD et al.⁹⁴ (1973) zeigten, daß zwischen multipler Sklerose und einer Lymphozyzendeterminante (LD-7a, erfaßt im MLC-Test) engere Zusammenhänge bestehen als mit den HL-A Antigenen. LD-7a positive Personen litten auch unter progres-

siverem Verlauf der Erkrankung. Das läßt vermuten, daß diese Lymphozytendeterminante sehr eng an ein Gen gekoppelt ist, welches für die Ausprägung einer multiplen Sklerose entscheidend ist.

Da nun angenommen werden muß, daß die "Immunantwort" Gene oder auch die im MLC-Test erfaßten Lymphozytendeterminanten in engerem Zusammenhang zur Prädisponierung zu bestimmten Erkrankungen stehen als die HL-A Antigene, muß versucht werden, ob es möglich ist, diese zu bestimmen und daraus Rückschlüsse zu ziehen, wieweit genetische, immer genauer abgrenzbare Faktoren eine Rolle bei der Krankheitsprädisposition spielen. Die Bestimmung der Lymphozytendeterminanten ist schon in begrenztem Umfang möglich⁹⁴. Die genetische Information für diese wird in der Nähe des 2.Locus, aber nicht zwischen 1. und 2.Locus angenommen. Die letztlich verantwortliche Information müßte zwischen den beiden Loci lokalisiert sein. Weitere Aufklärung könnte die Entdeckung eines "crossing-over" Falles zwischen MLC-Determinanten und HL-A Antigenen der 2. Serie geben, wobei dann die Familie gezielt auf Immunverhalten im Zusammenhang mit den erkrankten und den nicht erkrankten Personen untersucht werden müßte. Eine andere Möglichkeit wären Populationsstudien über Immunverhalten im Zusammenhang mit Krankheitsprädisposition, HL-A Antigenen und MLC-Determinanten. Das Ziel besteht darin, herauszufinden, ob es einen genetischen Faktor gibt, der für die Krankheitsprädisposition verantwortlich ist und wenn dies der Fall ist, diesen Faktor möglichst genau zu bestimmen, d.h. ihn selbst oder Determinanten, deren genetische Codierung möglichst nahe dem bestimmenden Faktor ist. Da das relative Risiko einer HL-A 27 positiven Person, M.Bechterew zu entwickeln etwa 100 mal so hoch ist wie das einer HL-A 27 negativen Person, läßt sich das Vorhandensein von HL-A 27 als wertvolles diagnostisches Kriterium bei der komplizierten Differentialdiagnose des M.Bechterew verwerten. Lymphozyten nur auf eine Spezifität hin zu testen, ist ohne

großen Aufwand möglich.

Da auch im Tierexperiment völlig unklar bleibt, durch welchen pathogenetischen Mechanismus die "Immunantwort" Gene pathogenetisch wirksam werden, kann hierzu im Hinblick auf den Menschen nicht Stellung genommen werden. Die gemeinsame Vermehrung von HL-A 8 bei Erkrankungen mit Immunpathogenese läßt jedoch darauf schließen, daß möglicherweise bei verschiedenen Erkrankungen eine gleiche oder doch ähnliche genetische Prädisposition vorliegt und somit ähnliche pathogenetische Mechanismen ablaufen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß heute kaum bezweifelt werden kann, daß eng an die Gene des HL-A Systems gekoppelte Gene einen wesentlichen Einfluß haben auf die Prädisposition zu bestimmten neoplastischen, autoimmunologischen und infektiösen Erkrankungen.

Danksagung

Herrn Prof.Dr.Dr.K.-H.LEYER ZUM BÜSCHENFELDE gilt mein besonderer Dank für die Themenstellung, die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes, gezielte und tatkräftige Hilfe zur Bewältigung der gestellten Aufgabe.

Herrn Prof.Dr.P.SCHÖMMERICH, dem Direktor der II.Medizinischen Klinik der Universität Mainz, danke ich für die Erlaubnis, in seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

Herrn Dr.J.FREUDENBERG verdanke ich einen großen Teil meines Wissens über HI-A Antigene durch zahlreiche Gespräche und vor allem gründliches Erlernen der Methode der HI-A Typisierung. Ihm und den anderen Mitgliedern des Typisierungslabors danke ich für ihre Hilfe bei dem praktischen Teil der Arbeit.

Die Mittel für die Untersuchungen stellte der DRK-Blutspendedienst, Bad Kreuznach, und die Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, zur Verfügung.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. AHO, K.; AHVONEN, P.; IASSUS, A.; SIEVERS, K.;
TILIKAINEN, A.:
HL-A antigen 27 and reactive arthritis.
Lancet 1973/II 157
2. ALBERT, E.D.:
The HL-A system as a tool in population
genetics.
Humangenetik 14 (1971) 186-188
3. ALBERT, E.D.; MICKEY, M.R.; TERASAKI, P.I.(1972):
Genetics of the HL-A system in four
populations: American Caucasians, Japanese
Americans, American Negroes and Mexicans
Americans.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and
J.COLLOBANI. Munksgaard, Copenhagen 1972
(S.233-240)
4. ALBERT, E.D.; MICKEY, M.R.; TERASAKI, P.I.:
Serology and genetics of Te58 (W18) and other
specificities included in the 4c complex.
Tissue Antigens 2 (1972) 47-56
5. AMIEL, J.L.:
Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's
disease.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and
J.COLLOBANI. Munksgaard, Copenhagen 1967
(S.79-81)
6. AMIEL, J.L.:
Discussion. Hodgkin's disease.
Transplant.Proc.3 (1971) 1277
7. AMIEL, J.L.; BAGSHAW, K.D.; DAUSSET, J.; KISSMEYER-
NIELSEN, F.:
Discussion. Choriocarcinoma: HL-A + ABO-systems.
Transplant.Proc. 3 (1971) 1270-1272

8. AMOR, B.; FELDMANN, J.-L.; DELBARRE, F.; HORS, J.;
BEAUJAN, M.-M.; DAUSSET, J.:
HL-A antigen W27 - a genetic link between
ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome?
N.Engl.J.Med. 290 (1974) 572
9. AMOS, D.B.; HATTNER, B.G.; HUTCHIN, P.; McCLOSKEY, R.;
ZMIJEWSKI, C.M.:
Skin donor selection by leucocyte typing.
Lancet 1966/I 300-302
10. ASQUITH, P.; MACKINTOSH, P.; STOKES, P.L.; HOLMES,
G.K.T.; COOKE, W.T.:
Histocompatibility antigens in patients with
inflammatory-bowel disease.
Lancet 1974/I 113-115
11. BAGSHAW, K.D.; RAWLINS, G.; PIKE, M.C.; LAWLER, S.D.:
ABO blood-groups in trophoblastic neoplasia.
Lancet 1971/I 553-556
12. BAGSHAW, K.D.; LAWLER, S.D.:
The HL-A and ABO systems and choriocarcinoma.
Lancet 1971/II 1152
13. BALMER, H.; van LEEUWEN, A.; DERSJANT, H.; van ROOD,
J.J.:
Defined leukocyte antigens of chimpanzees:
Use of chimpanzee isoantisera for leukocyte
typing in man.
Transplantation 5 (1967) 624-643
14. BATCHELOR, J.R.; EDWARDS, J.H.; STUART, J.:
HL-A and acute lymphoblastic leukaemia.
Lancet 1971/I 699
15. BEHAN, P.O.; SIMPSON, J.A.; DICK, H.:
Immune response genes in myasthenia gravis.
Lancet 1973/II 1033

16. BENACERRAF, B.; FODDEVILLE, H.O.:
Histocompatibility - linked immune response genes. A new class of genes that controls the formation of specific immune responses has been identified.
Science 175 (1972) 273-279
17. BERTRAMS, J.; KIWERST, E.; RÖHLE, U.:
HL-A phenotype and gene frequencies in the German Ruhr area population.
Eur.J.Immunol. 1971/I 306-309
18. BERTRAMS, J.; THORSBY, E.; DAUSSET, J.; BODMER, W.F.;
KLEIN, G.; MORRIS, P.J.; De THÉ, G.B.:
Discussion. Hodgkin's disease.
Transplant.Proc. 3 (1971) 1294-1295
19. BERTRAMS, J.; KIWERST, E.:
HL-A antigens frequencies in multiple sclerosis.
Eur.Neur. 7 (1972) 74-78
20. BERTRAMS, J.; KIWERST, E.; REIS, H.E.; WETTER, O.;
SCHNIDT, C.G.:
HL-A antigens in Hodgkin's disease.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and
J.COILLONBANI. Munksgaard, Copenhagen 1972 (S.601)
21. BERTRAMS, J.; KIWERST, E.; BÖHME, U.; REIS, H.E.;
GAILLEMER, W.M.; WETTER, O.; SCHNIDT, C.G.:
HL-A antigens in Hodgkin's disease and
multiple myeloma.
Tissue Antigens 1 (1972) 41-46
22. BERTRAMS, J.; KIWERST, E.; LIEDTKE, U.:
HL-A antigens and multiple sclerosis.
Tissue Antigens 2 (1972) 405-408
23. BERTRAMS, J.; SCHILDBERG, P.; HÖPPING, W.; BÖHME, U.;
ALBERT, E.:
HL-A antigens in retinoblastoma.
Tissue Antigens 3 (1973) 78-87

24. BERTRANDS, J.; REIS, R.V.; KUWERT, E.; SELMAIR, H.:
Australia-Antigen, HL-A Antigen und Lymphocyten-Autoantikörper bei chronisch aggressiver und chronisch persistierender Hepatitis.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 1973, Vortrag.
25. BODMER, W.F.; BODMER, J.G.; TRIPP, M. (1970):
Recombination between the LA and 4 loci of the HL-A system.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and J.COLLEMBANI. Munksgaard, Copenhagen 1970.
26. BREWERTON, D.A.; CAFFEY, M.; HART, F.D.; JAMES, D.C.O.; NICHOLLS, A.; STURROCK, R.D.:
Ankylosing spondylitis and HL-A 27.
Lancet 1973/I 904-907
27. BREWERTON, D.A.; CAFFEY, M.; NICHOLLS, A.; WALTERS, D.; JAMES, D.C.O.:
Acute anterior uveitis and HL-A 27.
Lancet 1973/II 994-996
28. BREWERTON, D.A.; CAFFEY, M.; NICHOLLS, A.; WALTERS, D.; OATES, J.K.; JAMES, D.C.O.:
Reiter's disease and HL-A 27.
Lancet 1973/II 996-998
29. BREWERTON, D.A.; CAFFEY, M.; NICHOLLS, A.; WALTERS, D.; JAMES, D.C.O.:
Acute anterior uveitis and HL-A 27.
Lancet 1974/I 464
30. BREWERTON, D.A.; CAFFEY, M.; NICHOLLS, A.; WALTERS, D.; JAMES, D.C.O.:
HL-A 27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis.
Lancet 1974/I 956-957
31. BRUNING, J.W.; DOUGLAS, R.; SCHOLTUS, M.; van ROOD, J.J.:
Automatic reading and recording of the micro-lymphocytotoxicity test.
Tissue Antigens 2 (1972) 473-477

32. RUC, M.; NYULASSY, S.; STEFANOVIC, J.; MICHALKO, J.; MOZOTOVA, D.:
HL-A system and juvenile rheumatoid arthritis.
Tissue Antigens 4 (1974) 395-397
33. CAFFEY, M.F.P.; JAMES, D.C.O.:
Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis.
Nature (Lond.) 242 (1973) 121
34. CEPELLINI, R.; CURTONI, E.S.; MATTIUZ, P.L.; MIGGIANO, V.; SCUDELLER, G.; SERRA, A.:
Genetics of leucocyte antigens. A family study of segregation and linkage.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and J.COLLOMBANI. Munksgaard, Copenhagen 1967.
35. COOK, K.M.:
Distribution of HL-A antigens on blood cells.
Tissue Antigens 4 (1974) 202-209
36. CORDON, A.L.:
HL-A and malignant melanoma.
Lancet 1972/II 938
37. CORDON, A.L.; JAMES, D.C.O.:
HL-A and carcinoma of the breast.
Lancet 1973/II 565
38. COUKELL, A.; BODMER, J.G.; BODMER, W.F.:
HL-A types of 44 Hodgkin's patients.
Transplant.Proc. 3 (1971) 1291-1293
39. CRESSWELL, P.; TURNER, M.J.; SPROMINGER, J.L.:
Papain solubilized HL-A antigens from cultured human lymphocytes contain two peptide fragments.
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 70 (1973) 1603-1607
40. CUDWORTH, A.G.; WOODROW, J.C.:
HL-A antigens and diabetes mellitus.
Lancet 1974/II 1153

41. DAUSSET, J.:
Iso-leuco-anticorps.
Acta Haematol. (Basel) 20 (1958) 156-166
42. DAVIS, W.C.; ALSPAUGH, M.A.; STIMPLING, J.H.;
WALFORD, R.L.:
Cellular surface distribution of transplantation
antigens: Discrepancy between direct and indirect
labeling techniques.
Tissue Antigens 1 (1971) 89-93
43. DEGOS, L.; DROLET, Y.; DAUSSET, J.:
HL-A antigens in chronic myeloid leukaemia (CML)
and chronic lymphoid leukaemia (CLL).
Transplant.Proc. 3 (1971) 1309-1310
44. DELMAS-MARSALET, Y.; HORS, J.; COLLONBANI, J.;
DAUSSET, J.:
Study of HL-A genotypes in a case of familial
chronic lymphocytic leukaemia (CLL).
Tissue Antigens 4 (1974) 441-445
45. van der DOES, J.A.; ELKERBOUT, F.; D'AMARO, J.; van der
STEEN, G.; van LOGHEN, E.; MEERA KHAN, P.; BERNINI,
L.F.; van LEEUWEN, A.; van ROOD, J.J.:
HL-A typing in Dutch patients with Hodgkin's
disease.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and
J.COLLONBANI. Munksgaard, Copenhagen 1972(S.579-586)
46. DOUGHTY, R.W.; GOODIER, S.R.; GELSTHORPE, K.:
Further evidence for HL-A antigens present in
adult peripheral red blood cells.
Tissue Antigens 3 (1973) 189-194
47. EHLERS, N.; KISSMYER-NIELSEN, F.; KJERBYE, K.E.;
LAM, L.U.:
HL-A 27 in acute and chronic uveitis.
Lancet 1974/I 99

48. ELLMAN, L.; GREEN, I.; MARTIN, W.J.:
Histocompatibility genes, immune responsiveness
and leukemia.
Lancet 1970/I 1104-1106
49. ENGELFRIET, C.P.; van den BERG-LOONEN, P.M.; CLETON,
F.J.; VERHOVEN-van RIESZ, L.E.; KORT-BAKKER, M.;
NIJENHUIS, L.E.;
Hodgkin's disease in the Dutch population.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and
J.COULONBANI. Munksgaard, Copenhagen 1972(S.563-566)
50. FAICHUK, Z.M.; ROBERTINE, G.N.; STROBER, W.:
Predominance of histocompatibility antigen
HL-A 8 in patients with gluten-sensitive
enteropathy.
J.Clin.Invest. 51 (1972) 1602-1605
51. FALK, J.A.; OSORA, D.:
HL-A antigens and survival in Hodgkin's disease.
Lancet 1971/II 1118-1121
52. FALK, J.A.; FLEISCHMANN, J.L.; ZABRISKIE, J.R.;
FALK, R.E.:
A study of HL-A antigen phenotype in rheumatic
fever and rheumatic heart disease patients.
Tissue Antigens 3 (1973) 173-178
53. FEFFER, A.; BUCKNER, C.D.; CLIFT, R.A.; FASS, L.;
LERNER, K.G.; MICKELSON, E.M.; NEIMAN, P.; RUDOLPH, R.;
STORB, R.; THOMAS, E.D.:
Marrow grafting in identical twins with hemato-
logic malignancies.
Transplant.Proc. 5 (1973) 927-931
54. FEINGOLD, N.:
Critical analysis of relationship between
HL-A system and susceptibility to disease.
Transplant.Proc. 3 (1971) 1317-1320
55. FERRONE, S.; PELLEGRINO, M.A.; DIERICH, M.P.;
REISFELD, R.A.:
Effect of inhibitors of macromolecular synthesis
on HL-A antibody mediated lysis of cultured
lymphoblasts.
Tissue Antigens 4 (1974) 275-282

56. FOSTENSTEIN, H.; ADAMS, E.; MANTELL, B.; MARSHALL, A.H.E.; OLIVER, R.T.D.:
Hodgkin's disease in south-east England.
Histocompatibility Testing, J. DAINSBY and J. COLLIFFRANI. Munksgaard, Copenhagen 1972(549-554)
57. FINKELSTEIN, S.; ZETTER, E.; WALFORD, R.L.:
No relation between HL-A and juvenile diabetes.
Tissue Antigens 2 (1972) 74-77
58. FLYNN, R.; TROUP, G.M.; WALFORD, R.L.:
Cytotoxicity test with frozen lymphocytes.
Int.Arch.Allergy Appl.Immunol. 29 (1966) 473-484
59. FORBES, J.F.; MORRIS, P.J.:
Leucocyte antigens in Hodgkin's disease.
Lancet 1970/II 849-851
60. FORBES, J.F.; MORRIS, P.J.:
Transplantation antigens and malignant lymphomas in man: Follicular lymphoma, reticulum cell sarcoma and lymphosarcoma.
Tissue Antigens 1 (1971) 265-269
61. FORBES, J.F.; MORRIS, P.J.:
Analysis of HL-A antigens in patients with Hodgkin's disease and their families.
J.Clin.Invest.51 (1972) 1156-1163
62. FRANCK, W.A.; HYLIA, J.F.; DAVIS, J.A.:
HL-A antigens and inflammatory bowel disease.
Lancet 1974/I 817
63. FREUDENBERG, J.:
Die klinische Bedeutung der Leukocytengruppen für die Nierentransplantation.
Internist (Berlin) 12 (1971) 97-100
64. FREUDENBERG, J.; ERDMANN, K.; MEYER zum BÜSCHENFELDE, K.H.; FÖRSTER, E.; BERGER, J.:
HL-A bei Lebererkrankungen.
Klin.Wo#chenschr.51 (1973) 1075-1076

65. FREUDENBERG, J.:
Multiple Sklerose und HL-A Antigene.
in press (1974)
66. FREUDENBERG, J.; BAUMANN, W.:
HL-A Antigene und Spruesyndrom bei Kindern.
in Vorbereitung (1974)
67. FREUDENBERG, J.; ECKHARDT, R.:
Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und HL-A
Antigene.
in Vorbereitung (1974)
68. FRIEDMAN, E.A.; RETAN, J.W.; MARSHALL, D.C.; HENRY, L.;
MERRILL, J.P.:
Accelerated skin graft rejection in humans
preimmunized with homologous peripheral leukocytes.
J.Clin.Invest. 40 (1961) 2162-2170
69. FRIIS, J.; SVEJGAARD, A.:
Salmonella arthritis and HL-A 27.
Lancet 1974/I 1350
70. FRIIS, J.; SVEJGAARD E.; SVEJGAARD, A.:
Reiter's disease and HL-A 27.
Zitiert von ZACHARIAE²⁰⁷
Lancet 1973/II 565-566
71. FRITZ, D.; HERRMANN, Chr.jr.; SMITH, G.S.; NADIM, F.;
WALFORD, R.L.:
HL-A antigens in myasthenia gravis.
Lancet 1974/I 240-242
72. GATTI, R.A.; NEUWISSEN, H.J.; TERASAKI, P.I.;
GOOD, R.A.:
Recombination within the HL-A locus.
Tissue Antigens 1 (1971) 239-241
73. GERHARD, R.L.; KATZ, S.J.; MARKS, J.; SHUSTER, S.;
TRAPANI, R.J.; ROSENTHINE, G.M.; STROBER, W.:
HL-A antigen type and small - intestinal disease
in dermatitis herpetiformis.
Lancet 1973/II 760-762

74. GLEESON, M.H.; WALKER, J.S.; WENTZEL, J.; CHAPMAN, J.A.; HARRIS, R.:
Human Leukocyte antigens in Crohn's disease and ulcerative colitis.
Gut 13 (1972) 438-440
75. de GROOTE, J.; DESMET, V.J.; GEDIGK, P.; KORB, G.; POPPER, H.; POULSEN, H.; SCHEUER, P.J.; SCHMID, M.; THALER, H.; UHLLINGER, E.; WEPLER, W.:
A classification of chronic hepatitis.
Lancet 1968/II 626-628
76. GRUBET, F.C.; COUKELL, A.; BODMER, J.G.; BODMER, W.F.; McDEVITT, H.O.:
Histocompatibility (HL-A) antigens associated with systemic lupus erythematosus.
N.Engl.J.Med.285 (1971) 193-196
77. GRUBET, F.C.; KONISHI, J.; PAYNE, R.O.; KRISS, J.P.:
Association of Graves' disease with HL-A 8.
Clin.Res.21 (1973) 493
78. HALIM, A.; ABASI, K.; FESTENSTEIN, H.:
The expression of the HL-A antigens on human spermatozoa.
Tissue Antigens 4 (1974) 1-6
79. HARRIS, R.; ZERVAS, J.D.:
Reticulocytes and transplantation antigens.
The biology and surgery of tissue transplantation.
BLACKWELL Scientific Publications, Oxford
1970(57-58).
80. HARRIS, R.; VIZA, D.:
HL-A, leukaemia and leukaemia-associated antigens.
Lancet 1971/I 1134-1135
81. HARRIS, R.; WENTZEL, J.; CARROLL, C.A.:
A study of HL-A in patients with Hodgkin's disease.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and J.COLLOMBANI. Munksgaard, Copenhagen 1972 (603-609)

82. HEDFORS, E.; MÖLLER, E.:
HL-A antigens in sarcoidosis.
Tissue Antigens 3 (1973) 95-98
83. HENLEY, W.L.; LEOPOLD, I.H.; WINNER, Z.:
Glaucoma and HL-A antigens.
Lancet 1974/II 1273
84. HIRATA, A.A.; TERASAKI, P.I.:
Cross-reactions between streptococcal
M proteins and human transplantation antigens.
Science 168 (1970) 1095-1096
85. van HOOFT, J.P.; SCHIPPERS, E.M.A.; van der STEEN,
G.J.; van ROOD, J.J.:
Efficacy of HL-A matching in Eurotransplant.
Lancet 1972/II 1385-1388
86. FORS, J.; WANG, A.; MARCELLI-BARGE, A.; SCHILD, M.;
DASTOT, H.; CSASZAR, E.; BENAÏM, A.; CHELLOUL, M.;
DAUSSET, J.:
Study of biological markers in Hodgkin's disease.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and
J.COLOMBANI. Munksgaard, Copenhagen 1972(567-569)
87. ISOMÄKI, H.; NIISILÄ, M.; KOTA, K.; MARTIO, J.;
TILIKAINEN, A.:
HL-A 27 and rheumatoid arthritis.
Lancet 1974/II 1212.
88. IVASOVA, E.; JAKOUBEK, J.; ZAVADIL, M.; SCHNEID, V.;
KOLDOVSKY, P.; IVANYI, P.;
HL-A antigens and the choriocarcinoma.
Folia Biol.(Praha) 14 (1968) 398-401
89. JEANNET, M.; MAGNIN, C.:
HL-A antigens in malignant diseases.
Transplant.Proc.3 (1971) 1301-1303
90. JEANNET, M.; HÄSSIG, A.; BERNHEIM, J.:
Use of the HL-A system in disputed paternity
cases.
Vox Sang. 23 (1972) 197

91. JENKINS, D.M.:
HL-A antigens and choriocarcinoma.
Lancet 1971/II 545
92. JERSILD, C.; SVEJGAARD, A.; FOG, T.:
HL-A antigens and multiple sclerosis.
Lancet 1972/I 1240-1241
93. JERSILD, C.; AMMITZBØLL, T.; CLAUSEN, J.; FOG, T.:
Association between HL-A antigens and measles
antibody in multiple sclerosis.
Lancet 1973/I 151-152
94. JERSILD, C.; FOG, T.; HANSEN, G.S.; THOMSEN, M.;
SVEJGAARD, A.; DUPONT, B.:
Histocompatibility determinants in multiple
sclerosis, with special reference to clinical
course.
Lancet 1973/II 1221-1225
95. JERSILD, C.; SVEJGAARD, A.; FOG, T.; AMMITZBØLL, T.:
HL-A antigens and diseases. I. Multiple sclerosis.
Tissue Antigens 3 (1973) 243-250
96. KATZ, S.I.; FALCHUK, Z.M.; DAHL, M.V.; ROGINANTINE, G.N.;
STROBER, W.:
HL-A 8: A genetic link between dermatitis
herpetiformis and gluten-sensitive enteropathy.
J.Clin.Invest. 51 (1972) 2977-2980
97. KISSMEYER-NIELSEN, F.:
The HL-A system and kidney transplantation.
Humangenetik 14 (1971) 189-191
98. KISSMEYER-NIELSEN, F.; SVEJGAARD, A.; AHRONS, S.;
STAUB-NIELSEN, L.:
Crossing-over within the HL-A system.
Nature (Lond.) 224 (1969) 75-76
99. KISSMEYER-NIELSEN, F.; THORSBY, E.:
Human transplantation antigens. Chapter two,
recombinations.
Transplant.Rev. 4 (1970) 25-26

100. KISSMEYER-NIELSEN, F.; JENSEN, K.B.; FERRARA, G.B.;
KJERBYE, K.E.; SVEJGAARD, A.:
HL-A phenotypes in Hodgkin's disease. Preliminary
report.
Transplant.Proc. 3 (1971) 1287-1290
101. KISSMEYER-NIELSEN, F.; LAMM, L.U.; KJERBYE, K.E.;
JENSEN, K.B.; NORDENTOF, A.M.; THORLING, K.;
HARTRUP, J.:
HL-A phenotypes in Hodgkin's disease.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and
J.COLLOMBANI. Munksgaard, Copenhagen 1972(593-599)
102. KLOUDA, P.T.; LAWLER, S.D.; BAGSHAW, K.D.:
HL-A matings in trophoblastic neoplasia.
Tissue Antigens 2 (1972) 280-284
103. KLOUDA, P.T.; LAWLER, S.D.; TILL, M.M.; HARDISTY, R.F.:
Acute lymphoblastic leukaemia and HL-A.:
A prospective study.
Tissue Antigens 4 (1974) 262-265
104. KOURILSKY, F.-M.; DAUSSET, J.; FEINGOLD, N.;
DUPUY, J.-M.; BERNARD, J.:
Etude de la repartition des antigenes leuco-
cytaires chez des malades atteints de leucemie
aigue en remission.
Advance in Transplantation. Munksgaard,
Copenhagen 1968 (S.515)
105. KRAIN, L.S.; TERASAKI, P.I.:
HL-A types in atopic dermatitis.
Lancet 1973/I 1059-1060
106. KREISLER, M.; ARNAIZ, A.; PEREZ, B.; CRUZ, E.F.;
BOOTELLO, A.:
HL-A antigens in leprosy.
Tissue Antigens 4 (1974) 197-201
107. KUEPPERS, F.; BRACKERTZ, D.; MUELLER-ECKHARDT, Ch.:
HL-A antigens in sarcoidosis and rheumatoid
arthritis.
Lancet 1972/II 1425

108. LAMM, L.U.; SVEJGAARD, A.; KISSMEYER-NIELSEN, F.:
PGM 3: HL-A is another linkage in man.
Nature (New Biol.) 231 (1971) 109-110
109. LAWLER, S.D.:
Introduction: Histocompatibility and tropho-
blastic neoplasia.
Transplant.Proc. 3 (1971) 1265-1266
110. LAWLER, S.D.; KLOUDA, P.T.; HARDISTY, R.M.; TILL, M.M.:
The HL-A system in lymphoblastic leukaemia.
Br.J.Haemat.21 (1971) 595-605
111. LAWLER, S.D.; KLOUDA, P.T.; BAGSHAW, K.D.:
The HL-A system in trophoblastic neoplasia.
Lancet 1971/II 834-837
112. LAWLER, S.D.; KOURILSKY, F.M.; WALFORD, R.L.;
THORNTON, E.; SACHS, L.; MORRIS, P.J.:
Discussion. Leukaemia.
Transplant.Proc. 3 (1971) 1311-1312
113. LAWLER, S.D.; KLOUDA, P.T.:
Hodgkin's disease in a Caucasian population.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and
J.COILLOMBANI. Munksgaard, Copenhagen 1972(555-557)
114. LEVINE, B.B.; STEMBER, R.H., FOTINO, M.:
Ragweed hay fever: Genetic control and linkage
to HL-A haplotypes.
Science 178 (1972) 1201-1203
115. LEWIS, J.L.; TERASAKI, P.I.:
HL-A leucocyte antigen studies in woman with
gestational trophoblastic neoplasms.
AmJ.Obstet.Gyn. 111 (1971) 547-554
116. LILLY, F.:
The effect of histocompatibility-2 type on
response to the Friend leukemia virus in mice.
J.Exp.Med.127 (1968) 465

117. LILLY, F.; BOYSE, E.A.; OLD, L.J.:
Genetic basis of susceptibility to viral
leukaemogenesis.
Lancet 1964/II 1207-1209
118. LINDBLOM, J.B.; FRIBERG, J.; HÖGMANN, C. F.;
GEMZELL, C.:
HL-A haplotypes and unexplained infertility.
Tissue Antigens 2 (1972) 352-358
119. LINDBLOM, J.B.; ÖSTBERG, L.; PETERSON, P.A.:
B-2-microglobulin on the cell surface. Relation-
ship to HL-A antigens and the mixes leukocyte
culture reaction.
Tissue Antigens 4 (1974) 186-196
120. MACKAY, I.R.; MORRIS, P.J.:
Association of autoimmune active chronic
hepatitis with HL-A 1,8.
Lancet 1972/II 793-795
121. MARSH, D.G.; BIAS, W.B.; HSU, S.H.:
Association of the HL-A 7 cross-reacting group
with a specific reagenic antibody response in
allergic man.
Science 179 (1973) 691-693
122. MARTZ, E.; BENACERRAF, B.:
Lack of association between carcinoma of the
breast and HL-A specificities.
Tissue Antigens 3 (1973) 30-38
123. MAYR, W.R.:
Die leukozytären Isoantigene des Menschen.
Med.Lab.(Stuttg.) 26 (1973) 288-292
124. MAYR, W. R.; PACHER, M.; MICKERTS, D.:
Kreuzreagierende Antikörper im Bereich des HL-A
Systems der Transplantationsantigene.
Schweiz.Med.Wochenschr.101 (1971) 361-363

125. McDEVITT, H.O.:
Relationship between histocompatibility antigens
and immune response.
Transplant.Proc. 3 (1971) 1321-1325
126. McDEVITT, H.O.; CHINITZ, A.:
Genetic control of the antibody response:
Relationship between immune response and histo-
compatibility (H-2) type.
Science 163 (1969) 1207-1208
127. McDEVITT, H.O.; BODMER, W.F.:
Histocompatibility antigens, immune responsive-
ness and susceptibility to disease.
Am.J.Med.52 (1972) 1-8
128. McDEVITT, H.O.; BODMER, W.F.:
HL-A, immune-response genes, and disease.
Lancet 1974/I 1269-1275
129. McNEISH, A.S.; NELSON, R.; MACKINTOSH, P.:
HL-A 1 and 8 in childhood coeliac disease.
Lancet 1973/I 668
130. MEDAWAR, P.B.:
Immunity to homologous grafted skin.
II. The relationship between the antigens of
blood and skin.
Br.J.Exp.Pathol. 27 (1946) 15-24
131. MICKEY, M.R.; KREISLER, M.; TERASAKI, P.I.:
Leukocyte antigens and disease.
II. Alterations in frequencies of haplotypes
associated with chronic glomerulonephritis.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and
J.COILLOMBANI. Munksgaard, Copenhagen 1970 (237-242)
132. MOGENSEN B.; KISSMEYER-NIELSEN, F.:
Histocompatibility antigens on the HL-A locus in
generalised gestational choriocarcinoma.
Lancet 1968/I 721-725

133. MOGENSEN, B.; KISSMEYER-NIELSEN, F.:
Current data on HL-A and ABO typing in gestational
choriocarcinoma and invasive mole.
Transplant.Proc. 3 (1971) 1267-1269
134. MÜLLER, E.; HEDFORS, E.; WIMAN, L.-G.:
HL-A genotypes and MLR in familial sarcoidosis.
Tissue Antigens 4 (1974) 299-305
135. MORRIS, P.J.; FORBES, J.F.:
HL-A in follicular lymphoma, reticulum cell
sarcoma, lymphosarcoma, and infectious mononucleosis.
Transplant.Proc. 3 (1971) 1315-1316
136. MORRIS, P.J.; FORBES, J.F.; MOTTERAM, R.; MADIGAN, J.R.:
Hodgkin's disease and malignant lymphomas in the
Australian population.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and
J.COILLONBANI. Munksgaard, Copenhagen 1972 (575-577)
137. MORRIS, P.J.; LAWLER, S.; OLIVER, R.T.:
II. HL-A and Hodgkin's disease.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and
J.COILLONBANI. Munksgaard, Copenhagen 1972 (669-677)
138. MORRIS, R.; PETZGER, A.L.; BLUESTONE, R.; TERASAKI, P.I.:
HL-A W27 - a clue to the diagnosis and pathogenesis
of Reiter's syndrome.
N.Engl.J.Med. 290 (1974) 554
139. MAGANT de DRUXCHAISSNES, C.; HUAUX, J.P.; FIASSE, R.;
de BRUYTTE, M.:
Ankylosing spondylitis, sacroilitis, regional
enteritis and HL-A 27.
Lancet 1974/I 1238-1239
140. NAITO, S.; NAKAMURA, N.; NICKY, M.R.; TERASAKI, P.I.:
Multiple sclerosis: Association with HL-A 3.
Tissue Antigens 2 (1972) 1-4

141. MERRIP, J.; PLATT, P.; ANDERSON, O.O.; CHRISTY, M.;
LYNGSØE, J.; POULSEN, J.B.; RYDER, L.P.; STAUB NIELSEN,
L.; THØSTEN, M.; SVEJGAARD, A.:
HL-A antigens and diabetes mellitus.
Lancet 1974/II 864-865
142. NYULASSY, S.; RAVINGEROVA, G.; ZVAROVA, B.; BUG, M.:
HL-A antigens in rheumatoid arthritis.
Lancet 1974/I 450-451
143. OLIVER, R.E.D.; SACHS, J.A.; FROSTENSTEIN, H.;
PEGRUM, G. D.; MOORHEAD, J.F.:
Influence of HL-A matching, antigenic strength,
and immune responsiveness on outcome of 349 cadaver
renal grafts.
Lancet 1972/II 1381-1384
144. PATEL, R.; NICKKY, M.R.; TERASAKI, P.I.:
Leukocyte antigens and disease:
1. Association of HL-A 2 and chronic glomerulo-
nephritis.
Br.Med.J. 1969/II 424-426
145. PATEL, R.; NARAI, M.R.; WILSON, R.E.; BIRCH, A.G.;
MOORE, R.D.:
Histocompatibility (HL-A) antigens and cancer of
the breast.
Am.J.Surg. 124 (1972) 31-34
146. PEARSON, P.L.:
The identification of chromosomes in hybrid cells.
Bull.Europ.Soc.hum.Genet. (1972) 54-61
147. PEGRUM, G.D.; BALFOUR, I.C.; EVANS, C.O.; MIDDLETON, V.L.:
HL-A antigens on leukaemic cells.
Br.J.Haemat.19 (1970) 493-498
148. PIETSCH, M.C.; MORRIS, P.J.:
An association of HL-A 3 and HL-A 7 with paralytic
poliomyelitis.
Tissue Antigens 4 (1974) 50-55

149. PLANE, P.; RYDER, L.; STARR HINSLER, L.; SWENGAARD, A.;
THOLSEN, H.; VERIP, J.; CHRISTY, H.:
HL-A and idiopathic Addison's disease.
Lancet 1974/II 289
150. van de PUTTE, I.; VERBIJEN, C.:
Choriocarcinoma and HL-A antigens.
Lancet 1971/II 874
151. BRISFIELD, R.A.; KAHAN, R.D.:
Transplantation antigens.
Adv.Immunol. 12 (1970) 117-200
152. ROSENTHAL, G.N.; YANKOW, R.A.; CART, J.J.; NAF, J.;
TRAPANI, R.J.:
HL-A antigens and disease. Acute lymphocytic
leukemia.
J.Clin.Invest. 51 (1972) 2420-2428
153. ROSENTHAL, G.N.; TRAPANI, R.J.; YANKOW, R.A.;
WENDERSON, W.S.:
HL-A antigens and acute lymphocytic leukemia: The
nature of the HL-A 2 association.
Tissue Antigens 3 (1973) 470-476
154. van ROOD, J.J.:
Tissue typing and organ transplantation.
Lancet 1969/I 1142-1146
155. van ROOD, J.J.; van LEEUWEN, A.:
Leukocyte grouping. A method and its application.
J.Clin.Invest.42 (1963) 1382-1390
156. van ROOD, J.J.; van LEEUWEN, A.; SCHIPPERS, A.;
BAIJER, H.:
Human histocompatibility antigens in normal and
neoplastic tissues.
Cancer Res.28 (1968) 1415-1422
157. van ROOD, J.J.; van LEEUWEN, A.:
HL-A and the group five system in Hodgkin's disease.
Transplant.Proc. 3 (1971) 1283-1286

158. RUDOLPH, R.H.; THOMAS, B.D.:
HL-A antigens and choriocarcinoma.
Lancet 1971/II 408-409
159. RUSSELL, A.S.; SCHLAUT, J.W.:
HL-A antigens in inflammatory bowel disease.
Lancet 1974/I 451
160. RUSSELL, T.J.; SCHULTES, L.N.; KUBAN, D.J.:
Histocompatibility (HL-A) antigens associated with
psoriasis.
N.Engl.J.Med. 287 (1972) 738-740
161. SCHWIMBERG, J.; LINDRIÖN, J.B.; OSTERMAN, P.-O.:
HL-A frequencies in patients with myasthenia gravis.
Tissue Antigens 3 (1973) 465-469
162. SCHWILLENBERG, P.Th.A.; VRIESENDORP, R.; ELISVOCEL, P.;
van LINDEN, A.; van ROOD, J.J.; LICCIANO, V.;
CERRENTI, R.:
Lymphocyte transformation in vitro.
II. Effect of lymphocyte culture in relation to
leukocyte antigens.
Clin.Exp.Immunol. 6 (1970) 241-254
163. SCHLOSSERIN, L.; TERASAKI, P.I.; BLUESTONE, R.;
PEARSON, C.M.:
High association of an HL-A antigen, W27, with
ankylosing spondylitis.
N.Engl.J.Med. 288 (1973) 704-706
164. SCHÖFFENIUS, H.-H.; BRAUN-FALCO, O.; SCHOLZ, S.;
STEINBAUER-ROSENTHAL, I.; WANK, R.; ALBERT, E.D.:
Histokompatibilitätsantigene (HL-A) bei Psoriasis.
Dtsch.Med.Wochenschr. 99 (1974) 440-444
165. SCOTT, B.B.; SWINBURNE, M.L.; RAJAH, S.M.;
LOSOWSKY, M.S.:
HL-A and the immune response to gluten.
Lancet 1974/II 374-377
166. SEIGNALET, J.; CLOT, J.; SANY, J.; SERRE, H.:
HL-A antigens in rheumatoid arthritis.
Vox Sang. 23 (1972) 468-471

167. SPIGNALETT, J.; GLOU, J.; GUILLOU, J.J.; DUBITEN, T.;
NEYMADIER, J.; ROBINET-LEVY, M.:
HL-A antigens and some immunological parameters
in psoriasis.
Tissue Antigens 4 (1974) 59-68
168. SHAFERBOM, E.; FRINGOLD, E.; SHEPHERD, L.; WALFORD, R.L.:
Antisera for tissue-typing: The production of
cytotoxic and agglutinating antibodies following
intradermal leucocyte injections in man.
Blood 32 (1968) 402-411
169. SINGAL, D.P.; BLAJCHMAN, M.A.; BHARGAVA, A.; FRANK, G.L.:
HL-A phenotype of patients with Hodgkin's disease.
Histocompatibility Testing, J. DAUSSET and
J. COLICHBANI. Munksgaard, Copenhagen 1972 (571-574)
170. SINGAL, D.P.; BLAJCHMAN, M.A.:
Histocompatibility (HL-A) antigens, lymphocyto-
toxic antibodies and tissue antibodies in patients
with diabetes mellitus.
Diabetes 22 (1973) 429-432
171. SMITH, G.; WATFORD, R.L.; FISHWIN, B.; CARTER, P.V.;
TANAKA, K.:
HL-A phenotypes, immunoglobulins and K and L
chains in multiple myeloma.
Tissue Antigens 4 (1974) 374-377
172. SNEEL, G.D.:
The H-2 locus of the mouse: Observations and
speculations concerning its comparative genetics
and its polymorphism.
Folia Biol.(Praha) 14 (1968) 335-355
173. SOLHEIM, B.G.; BRATLIE, A.; SANDBERG, L.; STAUB-
NIELSEN, L.; THORSBY, E.:
Further evidence of a third HL-A locus.
Tissue Antigens 3 (1973) 439-453

174. SOLHEIM, R.G.; THORSEY, E.:
G-2-microglobulin. Part of the HL-A molecule in
the cell membrane.
Tissue Antigens 4 (1974) 83-94
175. SOULIER, J.P.; MOULLEC, J.; PROU-WARTELLE, O.:
Recherches de paternité par le système HL-A.
Rev.Fr.Transfus. 15 (1972) 11
176. STORR, R.; BRYANT, J.J.; BUCKNER, C.D.; CLIFF, R.A.;
FEETTER, A.; FIALKOW, P.J.; JOHNSON, F.D.; NEUMAN, P.;
THOMAS, E.D.:
Allogenic marrow grafting for acute lymphoblastic
leukemia: Leukemic relapse.
Transplant.Proc. 5 (1973) 923-926
177. STOKES, P.L.; ASQUITH, P.; HOLMES, G.K.T.;
MACKINTOSH, P.; COOKE, W.T.:
Histocompatibility antigens associated with adult
coeliac disease.
Lancet 1972/II 162-164
178. STOKES, P.L.; ASQUITH, P.; HOLMES, G.K.T.;
MACKINTOSH, P.; COOKE, W.T.:
Inheritance and influence of histocompatibility
(HL-A) antigens in adult coeliac disease.
Gut 14 (1973) 627-630
179. STROTSBERG, J.N.; HARRIS, E.D.jr.:
HL-A genotypes and diabetes.
Lancet 1974/II 1212
180. SVEJGAARD, A.; JERSILD, C.; STAUB NIELSEN, J.;
BODMER, W.F.:
HL-A antigens and disease. Statistical and
genetical considerations.
Tissue Antigens 4 (1974) 95-105
181. SYBESMA, J.P.H.B.:
Antibody response related to HL-A antigens in
Hodgkin's disease and other lymphomas.
Lancet 1972/II 884

182. SYBESMA, J.P.H.B.; BORST-EILERS, E.; HOUTZER, J.D.;
MOES, M.; PEILAGE, E.; de PLANQUE, B.A.:
Hodgkin's disease and HL-A antigens.
Vox Sang. 22 (1972) 319
183. TAKASUGI, M.; TERASAKI, P.I.; VENDERSON, B.;
NICKEY, M.R.; MENCK, H.; THOMPSON, R.W.:
HL-A antigens in solid tumors.
Cancer Res. 33 (1973) 648-650
184. TANGIARI, N.; KATAGIRI, M.; NAKAMURO, K.;
KREITZER, V.P.; PRESSMAN, D.:
A structural component of papain solubilized HL-A
antigen molecules.
Fed.Prod. 32 (1973) 1017
185. TERASAKI, P.I.; McCLELLAND, J.D.:
Microdroplet assay of human serum cytotoxins.
Nature (Lond.) 204 (1964) 998-1000
186. THORSBY, E.; KISSMEYER-NIELSEN, F.:
Lymphocytotoxic antisera of limited iso-specificity
after skin grafting in man.
Vox Sang. 14 (1968) 417-427
187. THORSBY, E.; BRATLIE, A.; LIE, S.O.:
HL-A genotypes of children with acute leukaemia.
Scand.J.Haemat. 6 (1969) 409-415
188. THORSBY, E.; KISSMEYER, NIELSEN, F.:
HL-A antigens and genes. III. Production of HL-A
typing antisera of desired specificity.
Vox Sang. 17 (1969) 102-111
189. THORSBY, E.; ENCESET, A.; LIE, S.O.:
HL-A antigens and susceptibility to diseases.
A study of patients with acute lymphoblastic
leukaemia, Hodgkin's disease and childhood asthma.
Tissue Antigens 1 (1971) 147-152

190. THORSEN, E.; LIE, S.O.:
Relationship between the HL-A system and
susceptibility to disease.
Transplant.Prod. 3 (1971) 1305-1307
191. THORSEN, E.; LINDBOLM, A.; SANDBERG, L.; STAIR-
NIELSEN, L.:
The HL-A transplantation system. Further evidence
of antigenic heterogeneity.
Vox Sang. 21 (1971) 69-78
192. THORSEN, E.; BRATLIE, A.; ENGESBET, A.:
HL-A antigens in Hodgkin's disease.
II.Clinico-pathological correlation analysis of
132 Norwegian patients.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and
J.COLLEMBANI. Munksgaard, Copenhagen 1972 (537-591)
193. THORSEN, E.; GODAL, T.; MYRVANG, G.:
HL-A antigens and susceptibility to diseases.
II.Leprosy.
Tissue Antigens 3 (1973) 373-377
194. TITTOR, W.; SMITH, G.S.; ROSE, V.D.; WALFORD, R.L.:
Phenotypic frequencies of HL-A, 5a, and the
neutrophil antigenic systems in Hodgkin's disease.
Histocompatibility Testing, J.DAUSSET and
J.COLLEMBANI. Munksgaard, Copenhagen 1972 (559-562)
195. TROUP, G.M.; RAMSEY, N.; FLYNN, R.; WALFORD, R.L.:
The production of lymphocytotoxic antisera of
narrowed specificity by selective adsorption and
immunization.
Vox Sang.11 (1966) 315-325
196. WALFORD, R.L.; FINKELSTEIN, S.; HANNA, C.;
COLLINS, Z.:
Third sublocus in the HL-A human transplantation
system.
Nature (Lond.) 224 (1969) 74-75

197. WATFORD, R.L.; FINKELSTEIN, S.; NEWHOUS, R.;
KONRAD, P.; SHANBROM, E.:
Acute childhood leukaemia in relation to the HL-A
human transplantation genes.
Nature (Lond.) 225 (1970) 461-462
198. WATFORD, R.L.; ZELLER, E.; COMBS, L.; KONRAD, P.:
HL-A specificities in acute and chronic lymphatic
leukemia.
Transplant.Proc. 3 (1971) 1297-1300
199. WATFORD, R.L.; SMITH, G.S.; WATERS, H.:
Histocompatibility systems and disease states
with particular reference to cancer.
Transplant.Rev. 7 (1971) 78-111
200. WATERS, H.; KONRAD, P.; WATFORD, R.L.:
The distribution of HL-A histocompatibility
factors and genes in patients with systemic lupus
erythematosus.
Tissue Antigens 1 (1971) 68-73
201. WHITMANT, J.F.; MANN, D.L.; ROSENTHINE, G.W.;
ROBBINS, J.B.:
Human cell-surface structures related to
haemophilus influenzae type B disease.
Lancet 1971/II 895-897
202. WHITE, A.G.; BARNETSON, R.St.C.; CA COSTA, J.A.G.;
McCLELLAND, D.B.L.:
HL-A and disordered immunity.
Lancet 1973/I 108
203. WHITNEY, S.H.; NEWCOMER, V.D.; LICKY, M.R.;
TERASAKI, P.I.:
Disturbance of HL-A antigen frequency in psoriasis.
N.Engl.J.Med. 287 (1972) 740-743
204. WILSON, H.E.; van WINKLE, M.G.; DODD, M.C.:
Further studies in methods of induction and
specificity of leucocyte isoantibodies in humans.
Transplantation 6 (1968) 382-391

205. WOODROW, J.C.:
HL-A 27 and Reiter's syndrome.
Lancet 1974/II 671-672
206. YANVBE, R.A.; GRIMET, F.D.; ROBERTINE, G.M.:
Platelet transfusion therapy. The selection of
compatible platelet donors for refractory patients
by lymphocyte HL-A typing.
N.Engl.J.Med. 281 (1969) 1208-1212
207. ZACHARIAE, H.; HJORTSHØJ, A.; KISSMEYER-NIELSEN, F.:
Reiter's disease and HL-A 27.
Lancet 1973/II 565-566
208. ZERVAS, J.D.; DELAMORE, I.W.; ISRAELS, M.C.G.:
Leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease.
Lancet 1970/II 634-635

Lebenslauf

Ich, Klaus ERDMANN, wurde am 26.2.1949 in Zwickau/DDR als Sohn des Kinderarztes Dr.Gerhart ERDMANN und seiner Ehefrau Lisa geb.Engelhardt geboren. 1950 zogen meine Eltern und ich nach Halle/Saale und 1953 nach Rostock. Mein Vater arbeitete in beiden Städten als Oberarzt an der Universitäts-Kinderklinik. In Rostock habilitierte er sich und erwarb seine Professur. Seit 1955 besuchte ich in Rostock die Karl-Liebknecht-Schule bis zu unserer Flucht aus der DDR im August 1961. Ich besuchte für 3 Monate das Deutsche Gymnasium in Erlangen und ab Januar 1962 des Gutenberg-Gymnasium in Mainz, wo ich mein Abitur am 19.6.1968 absolvierte. Mein Vater arbeitet als Oberarzt an der Universitäts-Kinderklinik Mainz.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich mit dem Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Nach dem Sommersemester 1969 bestand ich das Vorphysikum. Ab Wintersemester 1970/71 belegte ich als 2.Fach Psychologie. Mein Psychologiestudium führte ich nicht zu Ende, weil ich mich endgültig für Medizin entschied. Nach dem Wintersemester 1970/71 bestand ich das Physikum. Das Sommersemester 1972 studierte ich in Kiel, danach wieder in Mainz. Im Anschluß an das Wintersemester 1973/74 legte ich das Medizinische Staatsexamen ab. Vom 1.9.1974 bis zum 31.1.1975 arbeitete ich als Medizinalassistent in der chirurgischen Abteilung am St.Elisabeth Krankenhaus in Lahnstein. Am 1.2.1975 begann meine internistische Medizinalassistentenzeit am Krankenhaus in St.Coar. Ich beabsichtige, eine Facharztausbildung für Anästhesie anzuschließen.

